

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

**Obtención de nuevos sistemas 7-oxabicyclos: aplicación a la
síntesis de biomoléculas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fátima Iradier Pardos

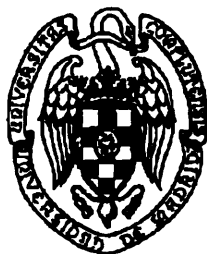
Madrid, 2015



5322343054

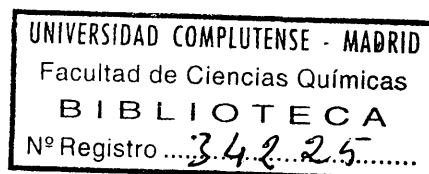
547
JRA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



OBTENCIÓN DE NUEVOS SISTEMAS 7-OXABICÍCLICOS.
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE BIOMOLÉCULAS.

62306769x
L33983501



TESIS DOCTORAL

FÁTIMA IRADIER PARDOS

MADRID, 1998

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

OBTENCIÓN DE NUEVOS SISTEMAS 7-OXABICÍCLICOS.
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE BIOMOLÉCULAS.

Memoria que para optar al grado de
Doctora en Ciencias Químicas
presenta

FÁTIMA IRADIER PARDOS

DIRECTORES:

Prof. D. Joaquín Plumet Ortega

Prof. D. Odón Arjona Loraque

MADRID, 1998

perdona

"Siempre hay mil soles en el reverso
de las nubes"

Siempre hay mil soles en el reverso de las nubes

Proverbio indio

A mi padre

Net income is positive.

A mi madre, mi mejor amiga

A Juan Andrés, mi otro yo

Esta Memoria ha sido realizada durante los años 1995-1998 en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas, bajo la dirección de los doctores D. Joaquín Plumet Ortega y D. Odón Arjona Loraque, a los que quiero agradecer el haberme dado la oportunidad de incorporarme a su grupo de investigación y poder realizar esta Tesis Doctoral.

Asimismo, quiero expresar mi gratitud hacia la Universidad Complutense de Madrid por la concesión de una beca predoctoral.

Quisiera agradecer la inestimable colaboración de Cristina Borrallo, Rosa Mañas y Rocío Medel en la realización de buena parte del trabajo experimental de esta Memoria.

Estos agradecimientos no estarían completos si no destacara la gran ayuda que ha supuesto para mí el apoyo incondicional de mis compañeros de laboratorio, Alberto, M. Carmen, Jesús, Jose, Marisa, Roberto, Rocío y Rosa, que han demostrado estar a mi lado en los momentos más difíciles. En especial, quisiera darle las gracias a Marisa, que cada día me demuestra lo que significa la amistad y, sobre todo, la lealtad, algo que no es muy frecuente en nuestros días; y a Rocío, por su alegría y su entusiasmo que te animan a seguir día a día, pero mejor que todo eso, es contar con su amistad incondicional. De verdad, no os podré agradecer lo suficiente a las dos lo que habeis hecho por mí.

Por último, no quisiera olvidar a Rosa Pilar, mi amiga a pesar de todo, del tiempo y de la distancia. Gracias por poder contar contigo.

El trabajo que se expone a continuación ha sido publicado parcialmente en los siguientes artículos:

"One Pot Michael Addition, Vinylsulfone Isomerization and Alkynyl to Alkenyl Triple Bond Reduction. Synthesis of a Carbasugar Related to Rancinamycin III". O. Arjona, C. Borrallo, F. Iradier, R. Medel, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1977-1980.

"The Diels-Alder Cycloaddition Reaction of Some Substituted Furans and *E*-1,2-bis-(phenylsulfonyl)ethylene". O. Arjona, F. Iradier, R. M. Mañas, J. Plumet, X. Grabuleda, C. Jaime. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9095-9110.

"The 7-Oxabicyclo[2.2.1]Heptane System as a Valuable Starting Material for the Synthesis of Modified A Ring Vitamin D₃ Analogues". O. Arjona, F. Iradier, J. Plumet, M. P. Martínez-Alcázar, F. Hernández-Cano, I. Fonseca. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6741-6744.

"Synthesis of a Protected Derivative of 1-(hydroxymethyl)conduritol C from 1-(hydroxymethyl)furan". O. Arjona, F. Iradier, R. M. Mañas, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8335-8336.

"The Diels-Alder Reaction of Phenylsulfonylacetylene and Furan Derivatives. Normal vs. Tandem 'Pincer' Reactions". O. Arjona, F. Iradier, R. Medel, J. Plumet. *Heterocycles* **1998**, en prensa.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.

CAPÍTULO I.

| | |
|-------------------------------------|----|
| I.1. - Introducción. | 5 |
| I.2. - Objetivos y plan de trabajo. | 15 |

CAPÍTULO II.

| | |
|--|----|
| II.1. - Antecedentes. | |
| II.1.1. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos sustituidos con derivados olefínicos. | 21 |
| II.1.2. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos y pirrol <i>N</i> - protegido con derivados acetilénicos. | 25 |
| III.1.3. - Antecedentes sobre el 1-(hidroximetil)conduritól C y las pericosinas A y B. | 34 |
| II.2. - Plan de trabajo. | 37 |
| II.3. - Resultados. | |
| II.3.1. - Cicloadiciones Diels-Alder entre <i>E</i> -1,2- <i>bis</i> -(fenilsul- fonil)etileno y furanos sustituidos. | 41 |
| II.3.2. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos y pirrol <i>N</i> -protegido con fenilsulfonilacetileno. | 52 |
| II.3.3. - Síntesis del 1-(hidroximetil)conduritól C y aproximación sintética a un análogo de la pericosina B. | 69 |
| II.4. - Conclusiones. | 87 |

CAPÍTULO III.

| | |
|---|-----|
| III.1. - Antecedentes. | |
| III.1.1. - Importancia biológica de la vitamina D. | |
| Aproximaciones sintéticas. | 91 |
| III.1.2. - Síntesis previas de análogos del anillo A de la vitamina D. | 96 |
| III.1.3. - Antecedentes sobre las rancinamicinas. | 102 |
| III.1.4. - Antecedentes sobre la 6-desoxicarbatalopiranos. | 103 |
| III.2. - Plan de trabajo. | 105 |
| III.3. - Resultados. | |
| III.3.1. - Síntesis de análogos del anillo A de la vitamina D. | 107 |
| III.3.2. - Síntesis de rancinamicinas y de α -DL y α -D-6- desoxicarbatalopiranos. | 119 |
| III.4. - Conclusiones. | 131 |

CAPÍTULO IV.

| | |
|--|-----|
| IV.1. - Materiales y métodos generales. | 135 |
| IV.2. - Cicloadiciones de furanos sustituidos con <i>E</i> -1,2-bis- (fenilsulfonil)etileno y fenilsulfonilacetileno. | 137 |
| IV.3. - Síntesis del 1-(hidroximetil)conduritól C. | 170 |
| IV.4. - Síntesis del análogo de la pericosina B. | 186 |
| IV.5. - Síntesis del análogo del anillo A de la vitamina D. | 197 |
| IV.6. - Síntesis de rancinamicinas y de α -DL- y α -D-6-desoxi- carbatalopiranos. | 213 |

COLECCIÓN DE ESPECTROS.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | | | |
|--------------|---|---------------|---|
| Ac | acetilo | LHMDS | hexametildisilaziduro de litio |
| acac | acetilacetono | m-CPBA | ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico |
| AIBN | 2,2'-azoisobutironitrilo | MEM | 2-metoxietoximetilo |
| BHT | 2,6-di- <i>t</i> -butil-4-metilfenol | MOM | metoximetilo |
| BINAP | 2,2'- <i>bis</i> -(difenilfosfino)binaftilo | Ms | metanosulfonilo |
| Bn | bencilo | NMO | <i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina |
| Boc | <i>t</i> -butoxicarbonilo | NOE | efecto nuclear Overhauser |
| CCF | cromatografía en capa fina | PDC | dicromato de piridinio |
| COD | <i>bis</i> -1,5-ciclooctadienil | PMB | <i>p</i> -metoxibencilo |
| DAST | trifluoruro de dietilaminosulfenilo | psi | libras por pulgada cuadrada |
| dba | dibenzoantraceno | pyr | piridina |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno | RMN | resonancia magnética nuclear |
| DDQ | 2,3-diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona | t. a. | temperatura ambiente |
| DIBAL | hidruro de diisobutilaluminio | TBAF | fluoruro de tetra <i>n</i> -butilamonio |
| DMAD | acetilendicarboxilato de dimetilo | TBAI | yoduro de tetra <i>n</i> -butilamonio |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina | TBS | <i>t</i> -butildimetilsililo |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida | TDP | 4,4'-tiodifenol |
| ED | dosis eficaz | Tf | trifluorometanosulfonilo |
| GPa | gigapascas | THF | tetrahidrofurano |
| Imh | imidazol | TMEDA | <i>N, N, N', N'</i> -tetrametiletilen-diamina |
| KHMDS | hexametildisilaziduro de potasio | TMS | trimetilsililo |
| LDA | diisopropilamiduro de litio | Ts | <i>p</i> -toluensulfonilo |

CAPÍTULO I

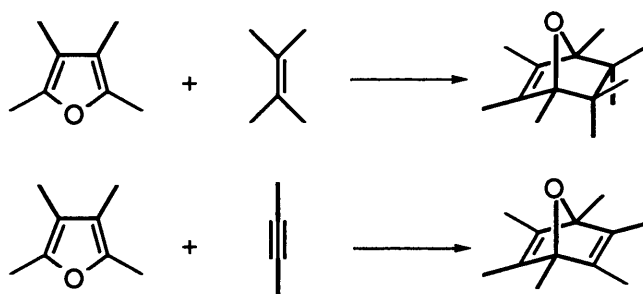
I.1. - Introducción.

I.2. - Objetivos y plan de trabajo.

I.1. - INTRODUCCIÓN.

El interés en relación con la síntesis de nuevos sistemas derivados de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (7-oxanorbornano) se ha visto incrementado en los últimos años debido a su utilidad y versatilidad en síntesis orgánica, constituyendo el molde para la preparación de moléculas de muy variada naturaleza.¹

Su síntesis se lleva a cabo mediante cicloadición Diels-Alder entre furanos y los dienófilos adecuados.² De este modo, podemos crear, en un único paso de reacción, el esqueleto de moléculas de muy variada complejidad^{3,4} (Esquema 1).



Esquema 1

La variante de esta reacción en forma enantioméricamente pura se puede efectuar a través de cicloadiciones enantioselectivas, bien empleando catalizadores quirales,⁵ bien

¹ Para revisiones y recientes referencias, véase: a) B. H. Lipshutz. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795-819. b) P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian. *Synlett* **1990**, 173-185. c) V. Jeanneret, L. Meerporel, P. Vogel. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 543-546. d) A. Baudat, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6252-6260. e) G. Mandville, C. Girard, R. Bloch. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17079-17088. f) M. Kurow, L. R. Marcin, T. J. Grinsteiner, Y. Kishi. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6627-6628. g) A. Padwa, A. T. Price. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 556-565. h) A. Padwa, M. Dimitroff, A. G. Waterson, T. Wu. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986-3997. i) S. W. Ainge, P. Vogel. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4039-4042.

² C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179-14233.

³ Para algunos ejemplos seleccionados, véase: a) T. Suami, S. Ogawa, K. Nakamoto, I. Kashara. *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 240-244. b) S. Ogawa, M. Uemura, T. Fujita. *Carbohydr. Res.* **1988**, *177*, 213-221. c) T. Suami, S. Ogawa. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 21-90. d) O. Arjona, A. Candilejo, A. de Dios, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6097-6099. e) O. Arjona, A. de Dios, C. Montero, J. Plumet. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9191-9200. f) J. Adrio, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 1623-1631. g) J. L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3360-3364.

⁴ Para algunos ejemplos más complejos, véase: a) J. Cossy, J. L. Ranaivosata, V. Bellosta. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 629-638. b) M. Lautens, T. Rovis. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5246-5247.

⁵ a) E. J. Corey, T. P. Loh. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3979-3982. b) D. A. Evans, D. M. Barns. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 57-58.

utilizando un auxiliar quiral tanto en el dieno como en el furano.⁶ Por otra parte, ha sido muy empleada también la resolución de mezclas racémicas tanto por vía enzimática⁷ como por vía química.⁸

Una de las ventajas fundamentales que presenta el empleo de sistemas derivados de 7-oxanorborneno en síntesis orgánica es la fácil y secuencial funcionalización de las posiciones no sustituidas, con introducción totalmente estereoselectiva de las diferentes funcionalidades debido al carácter rígido del biciclo, en el que podemos distinguir las caras *exo* y *endo*. En general, la aproximación de un reactivo por la cara *exo* se encuentra más favorecida por motivos estéricos (Figura 1).

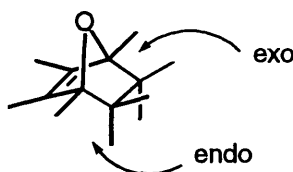


Figura 1

La funcionalización *trans* del doble enlace en este tipo de sistemas se ha venido realizando generalmente mediante reacciones de adición electrófila que conllevan el ataque del electrófilo por la cara *exo* con posterior entrada del contraión por la cara *endo*. La regioquímica de este ataque viene determinada por los efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes del

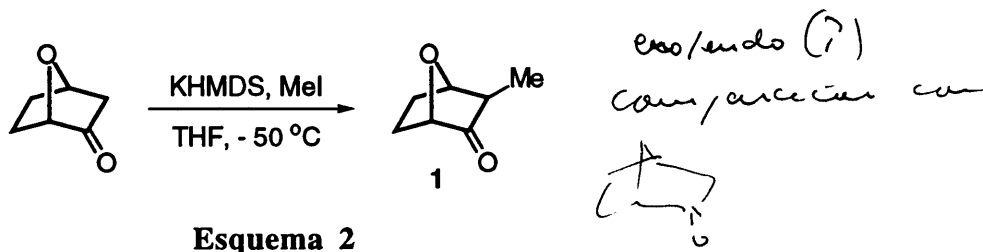
⁶ a) V. K. Aggarwal, J. Drabowicz, R. S. Garinger, Z. Gütekin, M. Lightower, P. L. Spargo. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4962-4963. b) R. H. Schlessinger, X. H. Wu, J. R. R. Petrus. *Synlett* **1995**, 536-538. c) Z. Dienes, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6958-6970. d) J. M. Fraile, J. I. García, D. Gracia, J. A. Mayoral, E. Pires. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9479-9482. e) A. Guidi, V. Theurillat-Moritz, P. Vogel, A. A. Pinkerton. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 3153-3162. f) V. Theurillat-Moritz, P. Vogel. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 3163-3168. g) B. M. Trost, I. Hachiya. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105.

⁷ a) R. Saf, K. Faber, G. Penn, H. Griengl. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 389-392. b) G. Asensio, C. Andreu, J. A. Marco. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2233-2238. c) S. Kobayashi, M. Sato, Y. Eguchi, M. Ohno. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1081-1084. d) C. M. Schueller, D. O. Manning, L. L. Kiessling. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8853-8856. e) D. B. Berkowicz, J. H. Mang. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 1577-1580. f) C. H. Tran, D. H. G. Crout. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1998**, 1065-1068. g) Y. Kita, T. Naka, M. Imanishi, S. Akai, Y. Takabe, M. Matsugi. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1998**, 1183-1184.

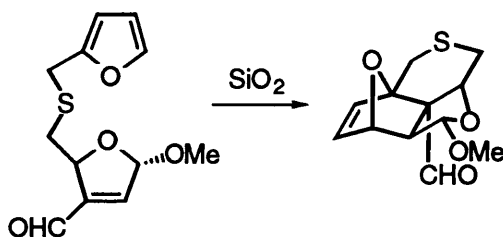
⁸ a) E. Vieira, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1865-1871. b) S. Ogawa, Y. Iwasawa, T. Nose, T. Suami, S. Ohba, M. Ito, Y. Saito. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1985**, 903-906. c) J. L. Reymond, P. Vogel. *Tetrahedron: Asymm.* **1990**, *1*, 729-736. d) K. Matsuki, H. Inoue, M. Takeda. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1167-1170.

biciclo, especialmente en C-2.^{4a,9} Por otra parte, la funcionalización *cis* de dicho doble enlace se puede llevar a cabo mediante simple bishidroxilación o hidrogenación del doble enlace entre C-5 y C-6, en el caso de que éste se encuentre sustituido. También es posible encontrar algún ejemplo de adición *cis* de halógenos.¹⁰

④ La funcionalización en C-2 de 7-oxanorbornanonas se puede efectuar mediante α alquilación del grupo carbonilo presente en la molécula. Así, el tratamiento de la 7-oxanorbornanona con base y MeI conduce al producto α metilado 1 (Esquema 2)^⑪



Finalmente, la funcionalización en C-1 y C-4 (posiciones puente) del sistema bicíclico se debe realizar necesariamente desde el furano de partida, poseyendo éste los sustituyentes adecuados en posiciones 2 y 6 5.¹² Véase, por ejemplo, el caso indicado en el esquema 3.^{12c}



Esquema 3

^{4a} J. Cossy, J. L. Ranaivosata, V. Bellosta. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 629-638.

⁹ a) J. Cossy, J. L. Ranaivosata, V. Bellosta. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1205-1208. b) R. Ferritto, P. Vogel. *Synlett* **1996**, 281-282. c) C. Montalbetti, M. Savignac, J. P. Gènet. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2225-2228. d) C. K. Sha, S. J. Lee, W. H. Tseng. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2725-2728.

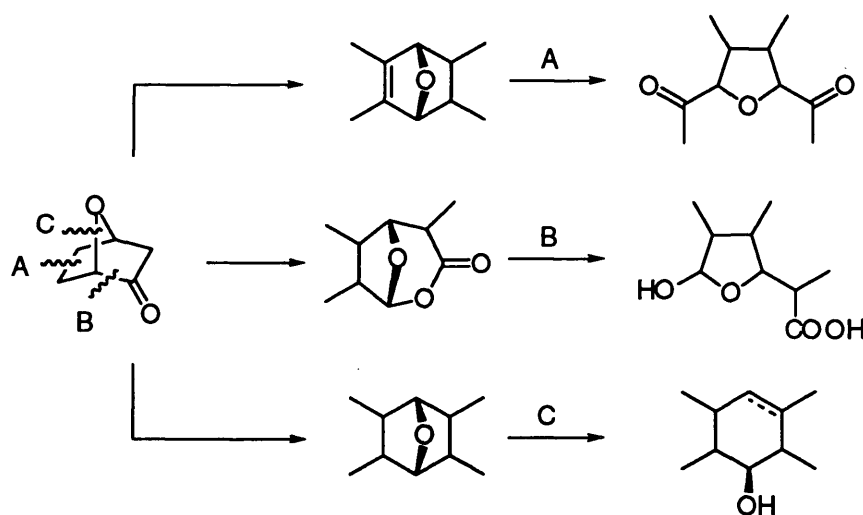
¹⁰ a) M. Koreeda, R. Gopalaswamy. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10595-10596. b) D. B. Berkowitz, J. H. Maeng, A. H. Pantzig, R. L. Shepard, B. H. Norman. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9426-9427. c) A. Toyota, M. Uchiyama, C. Kaneko. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6327-6336.

^⑪ P. Vogel. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, *99*, 395-439.

¹² a) P. Kernén, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 301-324. b) M. Bialecki, P. Vogel. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 325-343. c) F. Pontén, G. Magnusson. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7978-7983. d) A. Wällberg, G. Magnusson. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7857-7864.

De acuerdo con todo lo expuesto, los sistemas 7-oxanorbornénicos han recibido la denominación de "azúcares desnudos" por la presencia en la molécula de varias posiciones sin sustituir cuya funcionalización proporciona la misma información estereoquímica que un monosacárido.^{1b,11}

La transformación del esqueleto bicíclico en moléculas de interés se puede llevar a cabo por tres vías bien diferenciadas, las cuales implican siempre la ruptura del sistema bicíclico (Esquema 4). La primera de ellas (ruta A) consiste en la ruptura del doble enlace por ozonolisis, lo que conduce a un derivado tetrahidrofuránico. El acceso a este tipo de sistemas también puede realizarse mediante oxidación de Baeyer-Villiger de una 7-oxanorbornanona (ruta B) con posterior apertura de la lactona resultante. Estas dos vías se han empleado en la síntesis de monosacáridos, nucleósidos y análogos.^{11,13} Por el contrario, la transformación del esqueleto bicíclico en sistemas ciclohexánicos precursores de ciclitales o derivados implica la ruptura de un enlace C-O puente (ruta C).



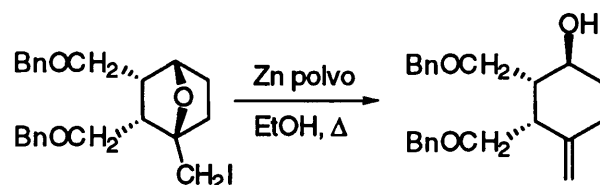
Esquema 4

^{1b} P. Vogel, D. Fattori, F. Gasparini, C. Le Drian. *Synlett* **1990**, 173-185.

¹¹ P. Vogel. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1990**, 99, 395-439.

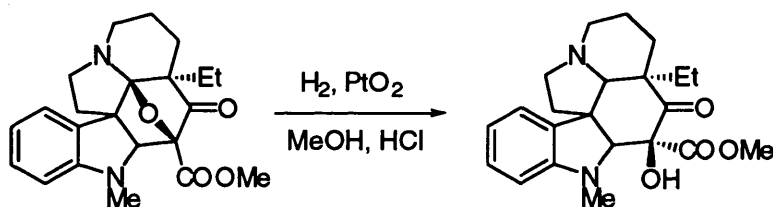
¹³ a) F. Emery, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5843-5854. b) A. Baudat, P. Vogel. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 483-484. c) C. C. Lin, H. J. Wu. *Synthesis* **1996**, 715-718.

A continuación, se exponen algunos ejemplos que ilustran esta última metodología. En primer lugar es posible emplear un medio reductor, lo que suele implicar la eliminación reductora de un grupo funcional apropiado. Véase, por ejemplo, el esquema 5.¹⁴



Esquema 5

Otro ejemplo de apertura reductora es la desarrollada por Padwa y col., la cual se lleva a cabo utilizando H₂ y PtO₂ en cantidades catalíticas, y que ha sido aplicada a la síntesis del esqueleto básico de la familia de alcaloides *Aspidosperma* (Esquema 6).¹⁸



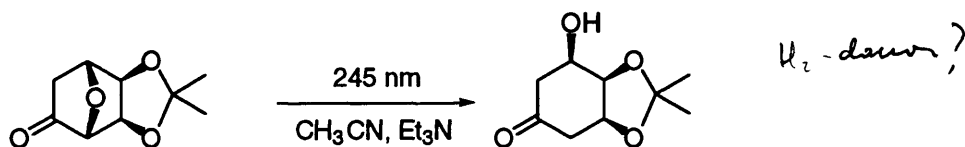
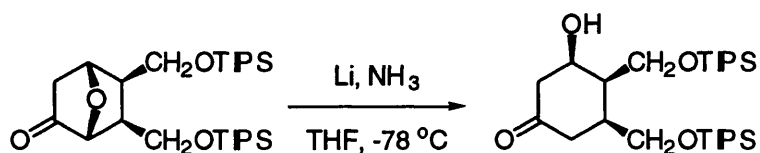
Esquema 6

Por otra parte, se encuentran descritos algunos procesos de apertura en condiciones radicálicas, bien por vía fotoquímica bien en presencia de iniciadores radicálicos (Esquema 7).¹⁵

¹⁴ J. S. Yadav, R. Ravishankar, S. Lakshman. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3621-3624.

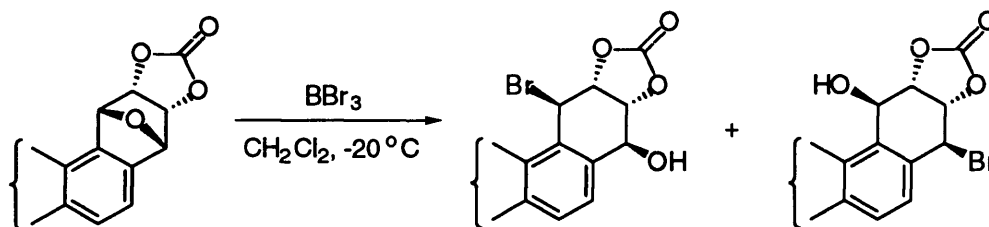
¹⁸ A. Padwa, A. T. Price. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 556-565.

¹⁵ a) J. Cossy, J. L. Ranaivosata, V. Bellosta, J. Ancerewicz, R. Ferritto, P. Vogel. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8351-8359. b) M. Lautens, S. Ma. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 36, 1727-1730.

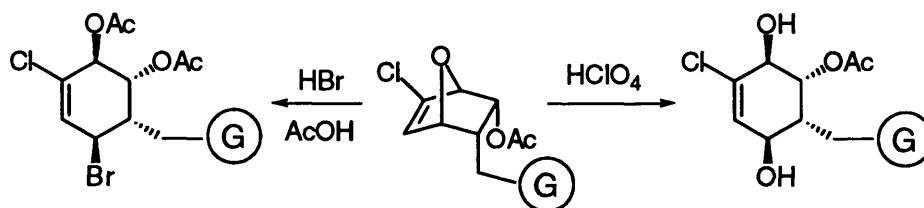


Esquema 7

En segundo lugar, y más utilizados que los anteriores, se encuentra el empleo de medios ácidos para promover la ruptura del puente etéreo. En este caso, es posible realizar el proceso tanto en medio de ácidos próticos como de ácidos de Lewis.^{9,16} Sin embargo, la regioselectividad del proceso no suele ser elevada, viniendo determinada, en general, por efectos estéricos o por asistencia anquimérica de alguno de los grupos funcionales presentes en la molécula (Esquema 8).



Mayoritario

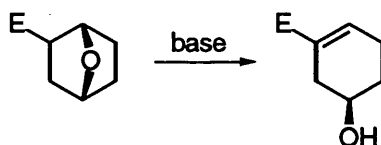


(G) = tetra-*O*-acetilgalactopiranosas

Esquema 8

- ⁹ a) J. Cossy, J. L. Ranaivosata, V. Bellosta. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1205-1208. b) R. Ferritto, P. Vogel. *Synlett* **1996**, 281-282. c) C. Montalbetti, M. Savignac, J. P. G  net. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2225-2228. d) C. K. Sha, S. J. Lee, W. H. Tseng. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2725-2728.
- ¹⁶ a) E. Reynard, J. L. Reymond, P. Vogel. *Synlett* **1991**, 469-471. b) G. P. Moss, O. C. Keat, G. V. Bondar. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2877-2880. c) R. Gopalaswamy, M. Koreeda. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3651-3654. d) Y. Nakayima, W. H. Ge, J. Sugita, K. Okayama, T. Takahashi, T. Koizumi. *Heterocycles* **1996**, 42, 129-133. e) H. Mossimanni, P. Vogel, A. A. Pinkerton, K. Kirschbaum. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3002-3007.

En tercer lugar, el medio más empleado y que resulta más eficaz, proporcionando resultados totalmente regio- y estereoselectivos en la mayoría de los casos, hace uso de medios básicos para promover la apertura. Un procedimiento bien conocido implica la desprotonación en posición α a un grupo electroattractor, el cual se encuentra situado en posición β respecto al puente oxigenado. A continuación, la β -eliminación del puente etéreo conduce a los ciclohexenoles correspondientes. En la literatura, podemos encontrar como grupos electroattractores un buen número de funcionalidades como son ésteres,^{3f,17} cetonas,¹⁸ aldehídos,¹⁹ sulfonas²⁰ o sultonas²¹ (Esquema 9).



Esquema 9

En nuestro grupo de trabajo, esta metodología ha sido ampliamente utilizada partiendo de sulfonas 7-oxanorbornénicas como **2** y **3**, donde se ha llevado a cabo la β -eliminación regioselectiva del enlace C-O puente controlada por la tensión anular del sistema bicíclico. Como puede observarse, en estos casos es necesaria la utilización de coadyuvantes del proceso como el TMEDA,²² o de ácidos de Lewis como el TiCl_4 ²³ (Esquema 10).

^{3f} J. Adrio, J. C. Carretero, J. L. García Ruano, L. M. Martín Cabrejas. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 1623-1631.

¹⁷ a) W. Yang, M. Koreeda. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3836-3839. b) S. Jiang, G. Singh. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4697-4753.

¹⁸ T. C. McMorris, J. Yu, L. A. Estes, M. J. Kelner. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3015-3018.

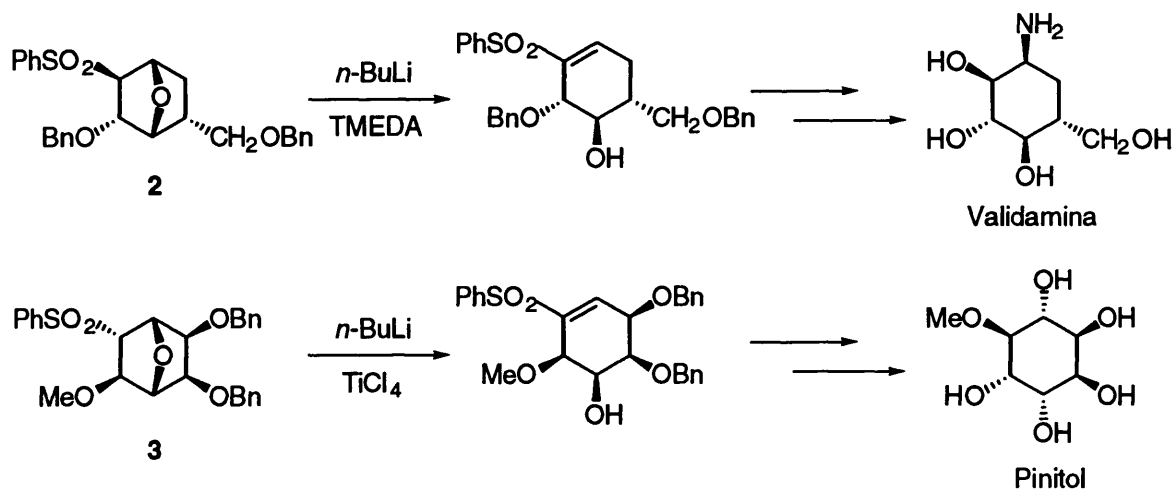
¹⁹ J. Gustaffson, O. Sterner. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3994-3997.

²⁰ A. J. Guilford, R. W. Turner. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1983**, 466-467.

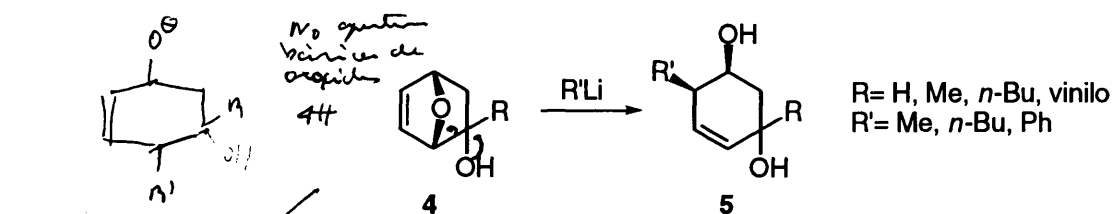
²¹ P. Metz, E. Cramer. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6371-6374.

²² J. L. Aceña, O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6419-6424.

²³ J. L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 3535-3544.



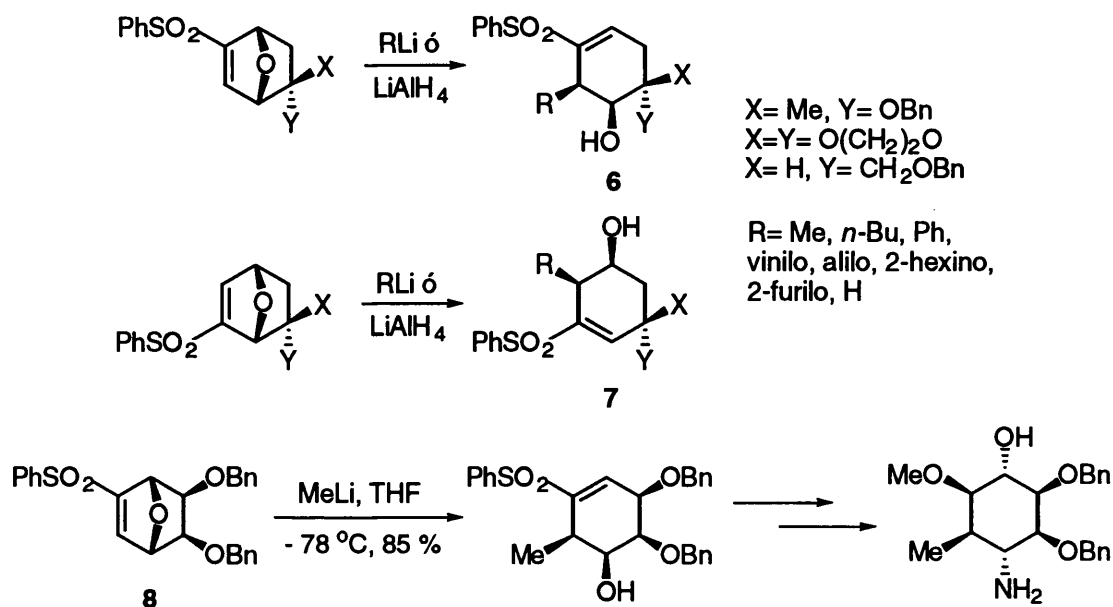
⊗ Por otra parte, la apertura del puente oxigenado se puede conseguir a través de la adición S_N2' de nucleófilos al doble enlace en 7-oxanorbornenos. Así, la reacción de alcoholes 7-oxanorbornénicos de estructura general **4** con reactivos organolíticos condujo de manera regio- y estereoselectiva a los ciclohexenoles **5**. Sin embargo, cuando el grupo hidroxilo se encontraba protegido o bien separado del esqueleto bicíclico por un resto metilénico, se observó que la regioselectividad del proceso disminuía significativamente²⁴ (Esquema 11).



La solución a este problema fue abordada con la introducción de un grupo fenilsulfonilo en el doble enlace. De este modo, la vinilsulfona dirige la entrada del nucleófilo en C-5 ó C-6. Así, se han podido obtener las ciclohexenilsulfonas **6** y **7** con total regio- y

²⁴ a) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, E. García, A. Martín-Domenech, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6437-6440. b) O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, A. Martín-Domenech, J. Plumet. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8187-8198.

estereoselectividad.²⁵ Esta metodología ha sido aplicada a la vinilsulfona **8** para la obtención del fragmento de aminociclitol del alcaloide pancratistatina²⁶ (Esquema 12).



Esquema 12

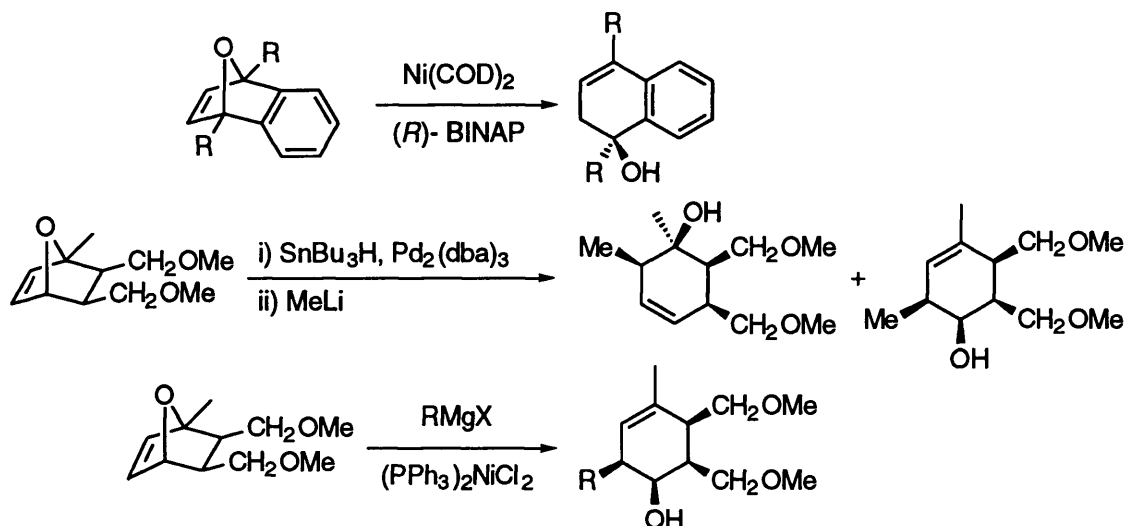
Por otra parte, han sido descritos otros métodos de apertura del puente para compuestos en los cuales la reacción $\text{S}_{\text{N}}2'$ normal no funciona bien. Esta metodología implica una secuencia de hidrometalación-eliminación sobre un 7-oxanorborneno diferentemente sustituido (Esquema 13).²⁷

Lautens mit dem Kiesel!

²⁵ O. Arjona, A. de Dios, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3906-3916.

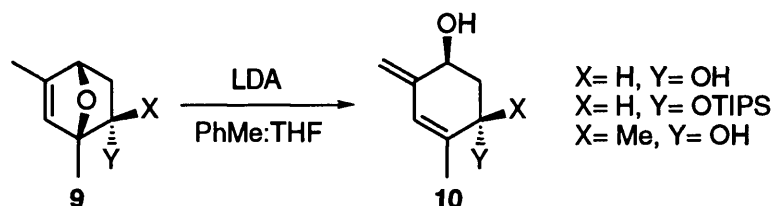
²⁶ J. L. Aceña, O. Arjona, F. Iradier, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 105-106.

²⁷ a) M. Lautens, S. Kumanovic, C. Meyer. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **(1996)** *35*, 1329-1330. b) M. Lautens, S. Ma. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7246-7247. c) M. Lautens, S. Ma, P. Chiu. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6478-6487. d) M. Lautens, T. Rovis. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1107-1116.



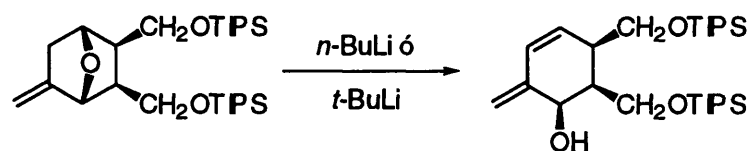
Esquema 13

Más recientemente se ha desarrollado en nuestro grupo de investigación un nuevo proceso de apertura que aprovecha la acidez del metilo vinflico en sistemas de estructura general **9**. Así, el tratamiento de dicho compuesto con LDA proporciona el metilenciclohexenol **10**²⁸ (Esquema 14).



Esquema 14

Un ejemplo referible posterior a éste es el desarrollado por Lautens, en el cual se realiza la desprotonación de un protón alílico en posición β respecto al puente oxigenado (Esquema 15).^{15b}



Esquema 15

²⁸ a) O. Arjona, S. Conde, J. Plumet, A. Viso. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 37, 3043-3044. b) O. Arjona, M. L. León, J. Plumet. *J. Org. Chem.* **1998**, en prensa.

^{15b} M. Lautens, S. Ma. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 36, 1727-1730.

I.2. - OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

El objetivo general de esta Memoria consiste, en primer lugar, en la obtención de nuevos sistemas 7-oxabicyclicos altamente funcionalizados, mediante cicloadiciones de furanos diferentemente sustituidos y dienófilos etilénicos y acetilénicos que contengan la funcionalidad fenilsulfona. Ello nos va a permitir aplicar las distintas metodologías de apertura del puente oxigenado antes expuestas, desarrolladas en nuestro grupo de trabajo, para proporcionar moléculas fácilmente funcionalizables de manera estereoselectiva. En concreto, como filodienos se han escogido el *E*-1,2-*bis*-(fenilsulfonil)etileno **A** y el fenilsulfonilacetileno **B** (Esquema 16).

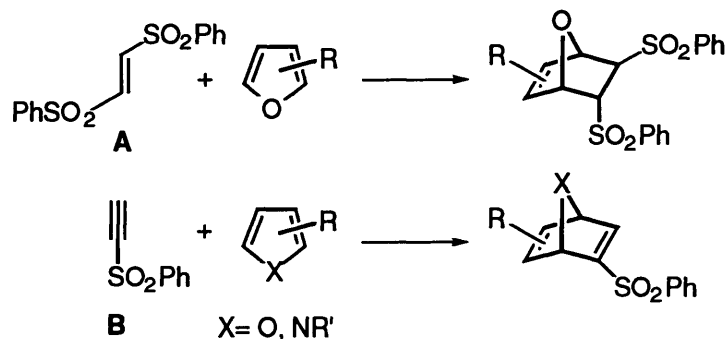
En segundo lugar, se ha desarrollado una serie de aplicaciones sintéticas de alguno de los cicloaductos obtenidos para la obtención de moléculas de interés biológico, concretamente, diferentes tipos de ciclitos.

Los objetivos específicos de cada uno de los capítulos desarrollados en la Memoria son los que se exponen a continuación:

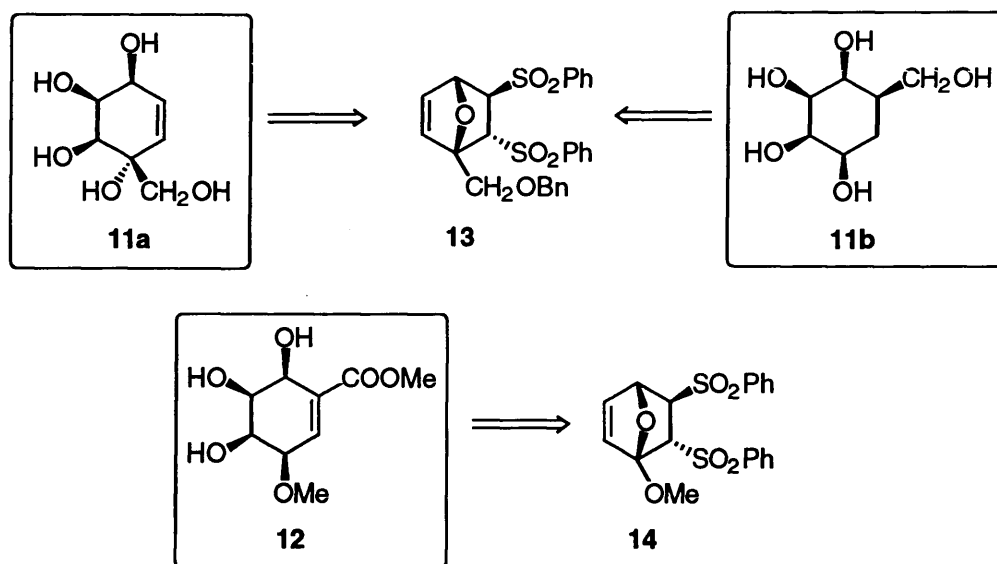
- CAPÍTULO II:

El 1º en la pg 0
capítulo II

Estudio de la regio- y estereoselectividad en los procesos de cicloadición entre el *E*-1,2-*bis*-(fenilsulfonil)etileno **A** y furanos 2- y 3-sustituidos ó 3,4-disustituidos. Asimismo, se lleva a cabo el estudio de la cicloadición Diels-Alder de furano y derivados de éste sustituidos en posición 2 utilizando fenilsulfonilacetileno **B** como dienófilo. Por último, se ha iniciado la exploración de la reactividad de pirrol *N*-protegido en la reacción de Diels-Alder, así como del comportamiento de los aductos obtenidos frente a las metodologías de apertura del puente heteroatómico descritas en nuestro grupo de investigación (Esquema 16).



En una segunda parte de este capítulo, se ha llevado a cabo la síntesis del 1-(hidroximetil)conduritol C **11a** y una aproximación sintética a un análogo del antitumoral pericosina B **12** a partir de los cicloaductos **13** y **14**, obtenidos en la primera parte de este capítulo. Asimismo, partiendo de **13** se ha efectuado una aproximación sintética a la β -DL-carbatalopiranososa **11b** (Esquema 17).

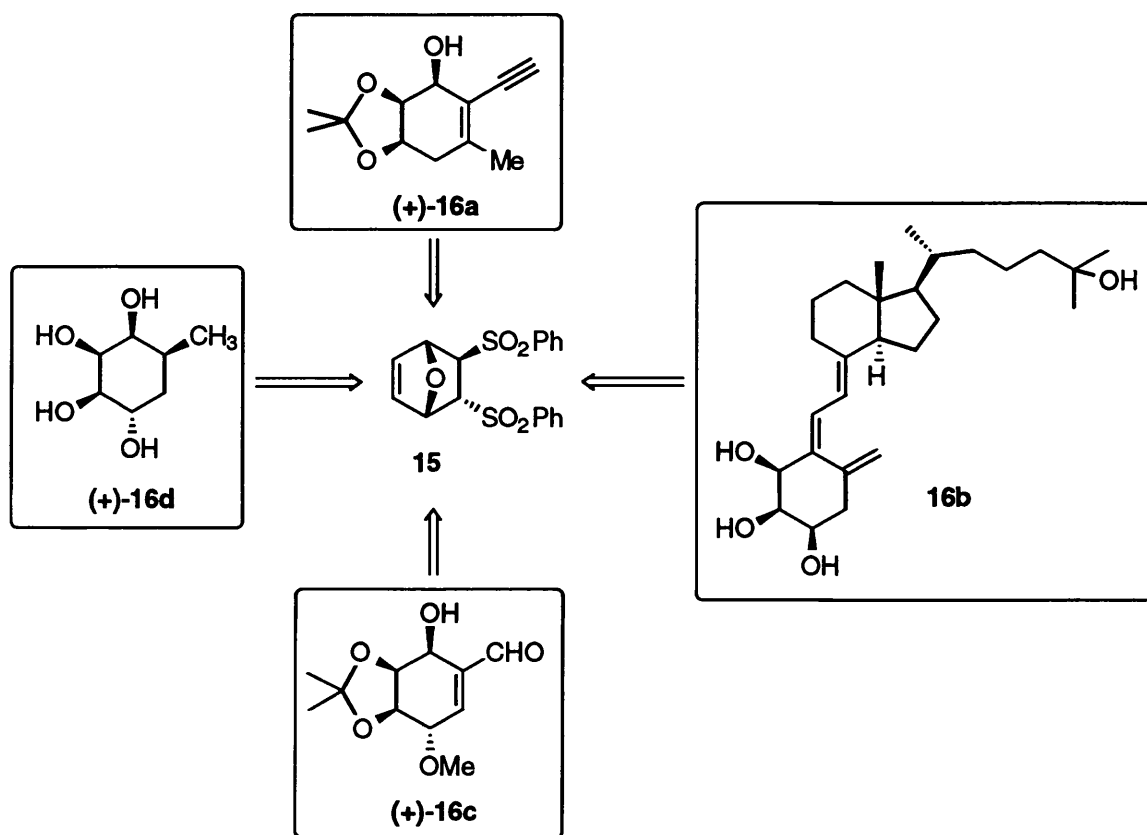


- CAPÍTULO III:

Se ha llevado a cabo la síntesis de un análogo del anillo A de la 1α , 25-dihidroxivitamina D₃ **16a**, tanto en forma racémica como en forma enantioméricamente pura, a

partir del cicloaducto **15**. Asimismo, se ha realizado una aproximación sintética a la vitamina D₃ modificada en el anillo A **16b**, en forma racémica.

Por otra parte, y partiendo del mismo cicloaducto, se ha obtenido el esqueleto básico de la familia de antibióticos rancinamicinas (±)- y (+)-**16c** y la α-D-6-desoxicarbatalopiranososa (+)-**16d** (Esquema 18).



Esquema 18

CAPÍTULO II

II.1. - Antecedentes.

II.1.1. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos sustituidos con derivados olefínicos.

II.1.2. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos y pirrol *N*-protegido con derivados acetilénicos.

II.1.3. - Antecedentes sobre el 1-(hidroximetil)conduritol C y las pericosinas A y B.

II.2. - Plan de trabajo.

II.3. - Resultados.

II.3.1. - Cicloadiciones Diels-Alder entre *E*-1,2-*bis*-(fenilsulfonil)etileno y furanos sustituidos.

II.3.2. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos y pirrol *N*-protegido con fenilsulfonilacetileno.

II.3.3. - Síntesis del 1-(hidroximetil)conduritol C y aproximación sintética a un análogo de la pericosina B.

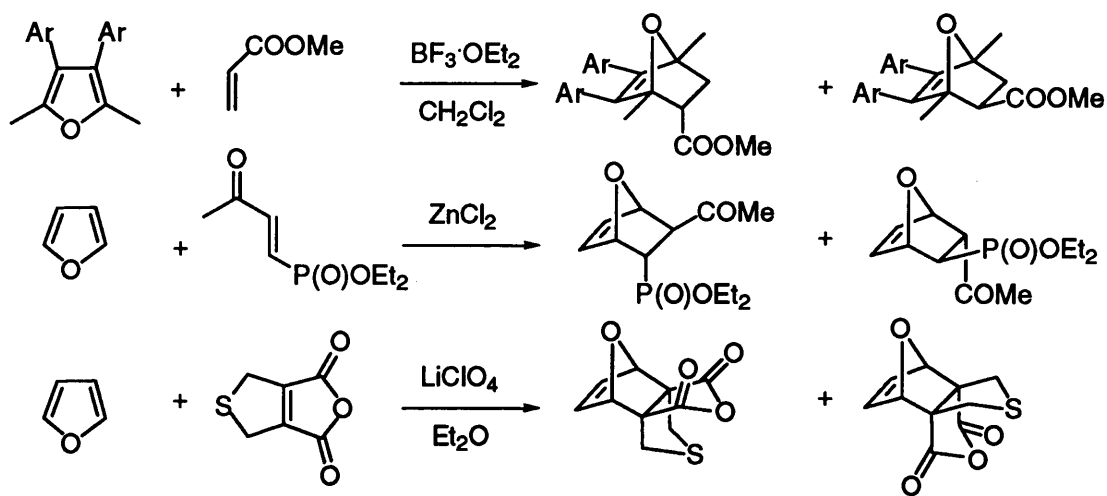
II.4. - Conclusiones.

II.1. - ANTECEDENTES.

II.1.1. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos sustituidos con derivados olefínicos.

La reacción de cicloadición [4+2] utilizando furano como dienófilo fue una de las primeras estudiadas por Diels y Alder hace casi 70 años.²⁹ Desde entonces, una gran variedad de dienófilos ha sido aplicada en este proceso.

El furano, además de estructura diénica, presenta carácter aromático lo cual hace que no se encuentre muy activado frente a la reacción Diels-Alder. Por esta razón, en muchos casos es necesaria la utilización de altas temperaturas³⁰ o de catalizadores, fundamentalmente ácidos de Lewis, con el objeto de aumentar la velocidad de reacción o de mejorar la selectividad *endo:exo*. Los ácidos de Lewis más empleados han sido $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$,³¹ ZnI_2 ³² o LiClO_4 ,³³ aunque también se pueden encontrar en la bibliografía otros ejemplos más específicos para dienos y/o dienófilos especialmente sensibles (Esquema 19).³⁴



Esquema 19

²⁹ O. Diels, K. Alder. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 554-558.

³⁰ H. Primke, G. S. Sarin, S. Kohlstruch, G. Adiwidjaja, A. de Meijere. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1051-1064.

³¹ A. S. Kumar, S. N. Balasubrahmanyam. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1099-1100.

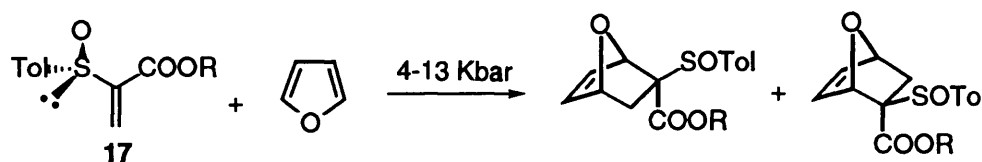
³² a) B. Sundermann, H. D. Scharf. *Synlett* **1996**, 703-704. b) C. K. McClure, K. B. Hansen. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2149-2152.

³³ a) P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595-4596. b) W. G. Dauben, J. Y. L. Law, Z. R. Guo. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4816-4819.

³⁴ a) C. Cativiela, J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 308-311. b) S. Danishefsky, M. Becknarsi. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10595-10596.

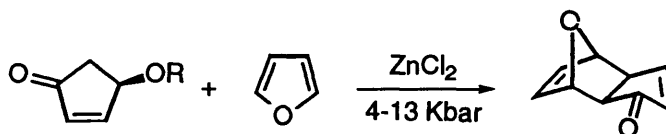
Agua como disolvente (!), LiCl como catalizador.

Otro método empleado para acelerar este tipo de reacciones consiste en la utilización de altas presiones. Un ejemplo lo constituye la reacción entre el furano y el sulfóxido quiral **17**, en la cual es necesaria una presión entre 4 y 13 Kbar, en función del sustituyente, para que el proceso tenga lugar (Esquema 20).^{3f,35}



Esquema 20

En algunas ocasiones es necesario combinar ambos factores (empleo de ácidos de Lewis y de altas presiones) para que la reacción se produzca. Este es el caso del ejemplo que se expone en el esquema 21.³⁶



Esquema 21

Sin embargo, el empleo de un dienófilo más activado permite llevar a cabo la reacción en condiciones normales de presión y en ausencia de catalizadores.³⁷ Este es el caso del *E*-1,2-bis-(fenilsulfonyl)etileno **A**, cuya cicloadición $[4\pi + 2\pi]$ con furano se encuentra descrita en la bibliografía, llevándose a cabo a temperatura ambiente y sin necesidad de catálisis.³⁸ Este dienófilo, así como su isómero *Z*, resultan muy versátiles debido a la utilidad sintética del grupo

^{3f} J. Adrio, J. C. Carretero, J. L. García-Ruano, L. M. Martín Cabrejas. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 1623-1631.

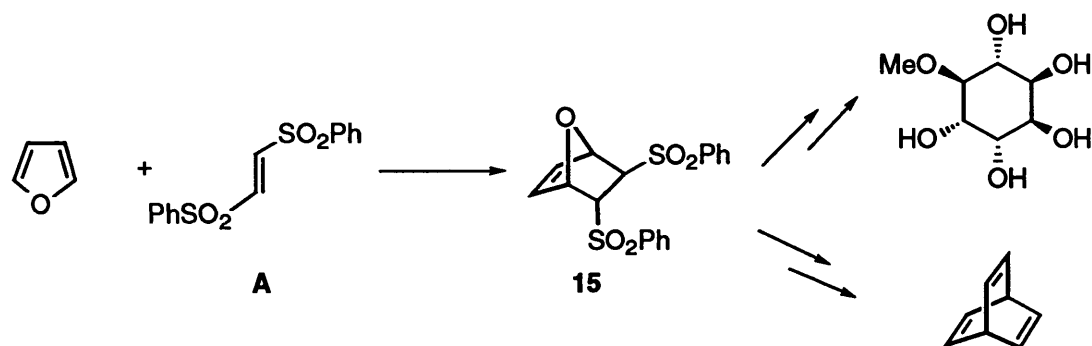
³⁵ T. Butz, J. Sauer. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 703-714.

³⁶ P. Dols, A. J. M. Klunder, B. Zwanenburg. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8515-8538.

³⁷ a) K. Blades, T. P. Lequeux, J. M. Percy. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1996**, 1457-1458. b) L. Sader-Backaouni, O. Charton, N. Kunesch, F. Tillequin. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1773-1782. c) K. S. Yeung, N. A. Meanwell, Y. Li, Q. Gao. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1483-1486.

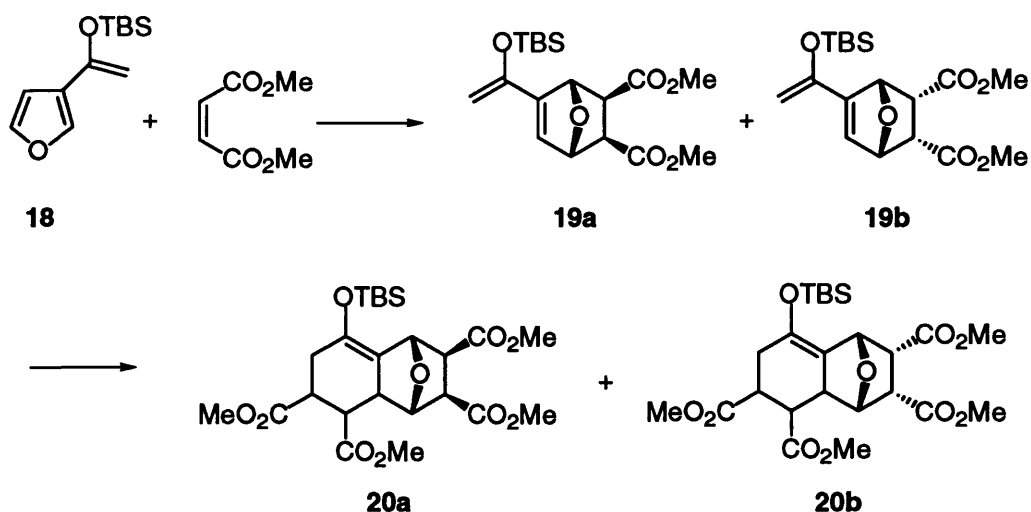
³⁸ O. De Lucchi, V. Lucchini, L. Pasquatto, G. Modena. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 596-604.

sulfona y a su elevada reactividad. Por ello, han sido empleados en la síntesis de algunos productos de interés tan dispares como el (+)-pinitol²³ o el barreleno³⁹ (Esquema 22).



Esquema 22

Otro dieno activado que se ha empleado sin necesidad de forzar las condiciones de reacción, ha sido el *Z*-1,2-*bis*-(metoxicarbonil)etileno, el cual cicloadiciona en primer lugar con el furano **18** como dieno y, tras una segunda reacción sobre el dieno formado en **19a** y **19b**, conduce a los compuestos finales **20a** y **20b** (Esquema 23).⁴⁰



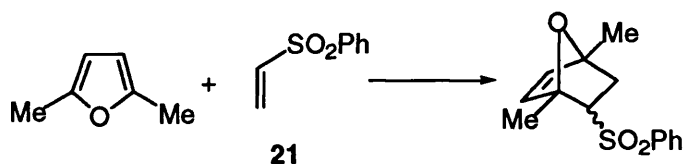
Esquema 23

²³ J. L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 3535-3544.

³⁹ a) S. Cossu, S. Battaglia, O. De Lucchi. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4162-4163. b) S. Cossu, O. De Lucchi, P. Pasetto. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1504-1506.

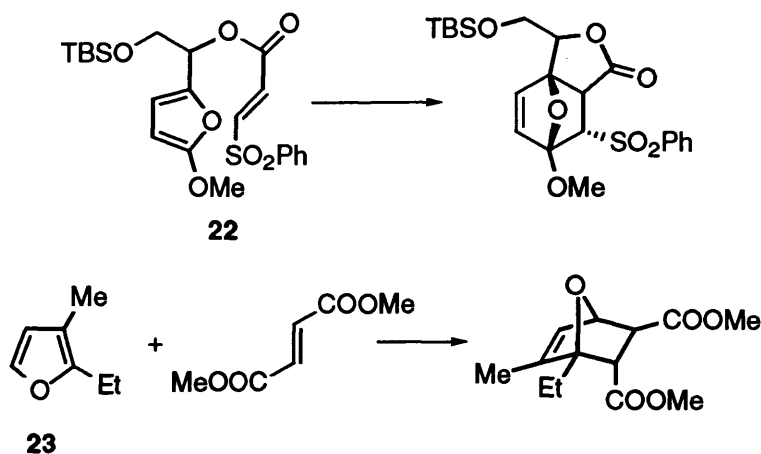
⁴⁰ A. Benítez, R. Herrera, M. Romero, F. X. Talamás, J. M. Muchowski. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1487-1492.

Por otra parte, si el furano se encuentra activado, como es el caso del 2,5-dimetilfurano, solamente es necesaria la presencia de un grupo electroattractor en el dienófilo. Este es el caso de la vinilfenilsulfona **21** (Esquema 24).⁴¹



Esquema 24

Otro ejemplo en el que tanto dieno como dienófilo se encuentran activados se puede observar en la cicloadición intramolecular que se produce en el compuesto **22**, entre un dienófilo sustituido por dos grupos electroattractores y un furano doblemente sustituido por grupos electrodonadores,⁴² o bien, la reacción entre el furano **23** y el *E*-1,2-bis-(metoxycarbonil)etileno, donde se dan las mismas circunstancias que en el caso anterior⁴³ (Esquema 25).



Esquema 25

⁴¹ L. L. Klein, T. M. Deeb. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3935-3938.

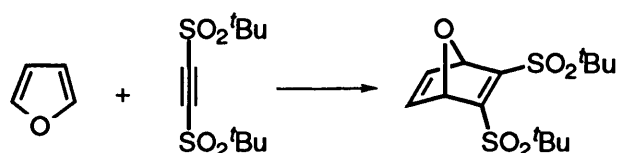
⁴² M. E. Jung, V. C. Truc. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6059-6062.

⁴³ L. H. Shiu, H. K. Shu, D. H. Cheng, S. L. Wang, R. S. Liu. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1996**, 1041-1042.

II.1.2. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos y pirrol *N*-protegido con derivados acetilénicos.

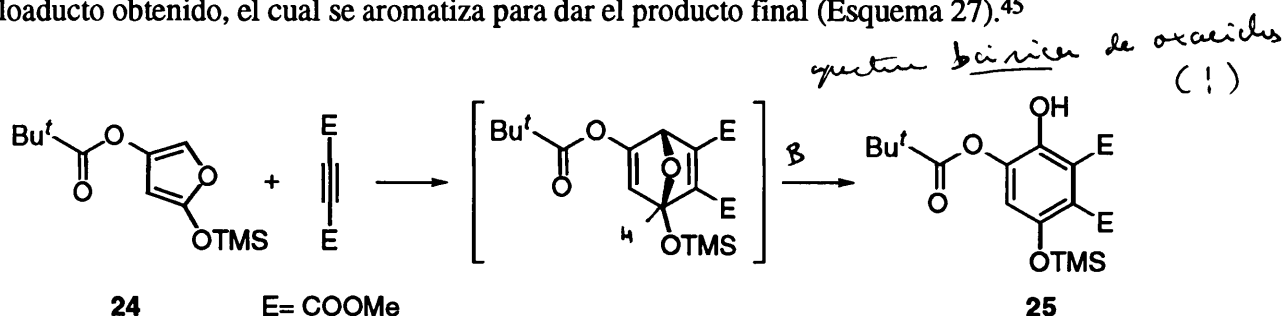
II.1.2.1. - Cicloadiciones con furanos.

En el caso del empleo de derivados acetilénicos como dienófilos, sólo en algunos casos la cicloadición es posible a temperatura ambiente y en ausencia de catálisis. El *bis*-(*t*-butil sulfonil)acetileno es uno de los sistemas que reacciona con el furano en estas condiciones para dar un cicloaducto estable $[4\pi + 2\pi]$ (Esquema 26).⁴⁴



Esquema 26

Asimismo, la cicloadición de DMAD con el furano sililoxisustituido **24** proporciona, a temperatura ambiente, la hidroquinona protegida **25**. Es de destacar la baja estabilidad del cicloaducto obtenido, el cual se aromatiza para dar el producto final (Esquema 27).⁴⁵



Esquema 27

Sin embargo, casi siempre son necesarias condiciones de reacción que aceleren el proceso, como es el uso de altas temperaturas.⁴⁶ Así, el 4,4-dietoxibut-2-inal reacciona con

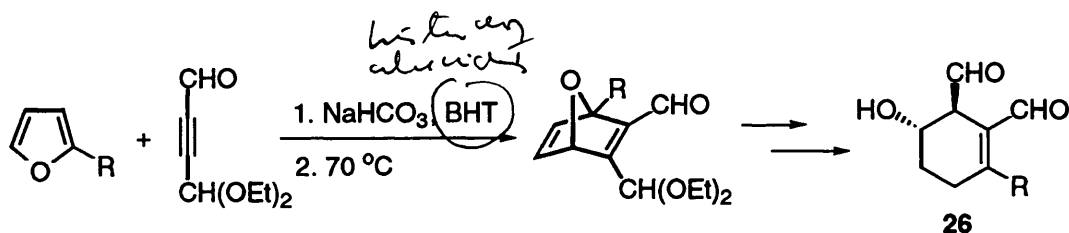
⁴⁴ A. Riera, F. Cabré, A. Moyano, M. A. Pericàs, J. Santamaría. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2169-2172.

⁴⁵ T. M. Balthazar, E. L. Williams. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1023-1026.

⁴⁶ a) J. C. Bottaro, R. J. Schmitt, C. D. Bedford, R. Gilardi, C. George. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1916-1919.

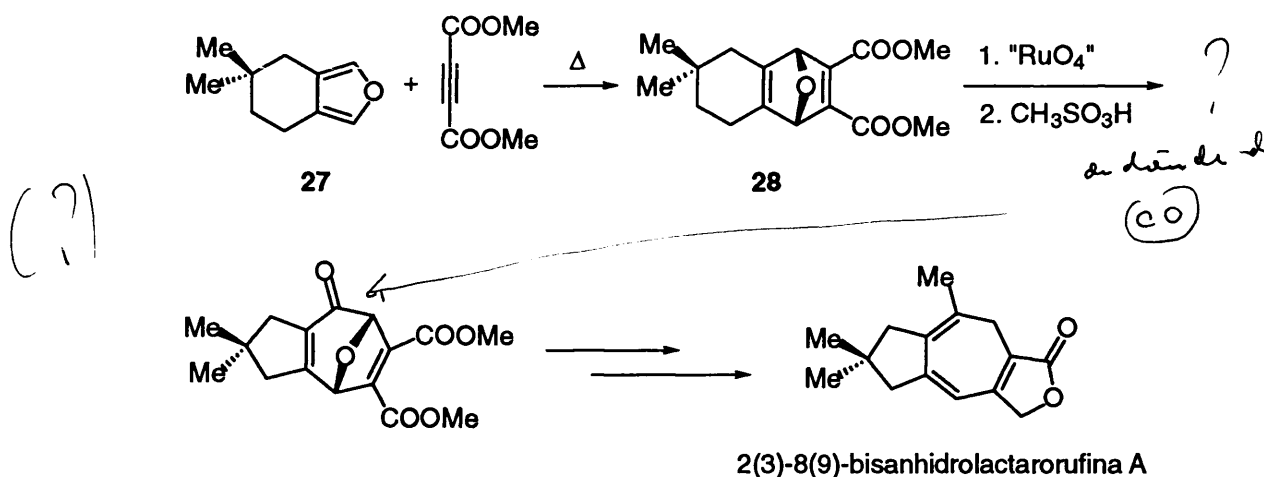
b) J. Leroy. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2969-2972. c) M. Pollmann, K. Müllen. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2318-2323.

furanos 2-sustituídos a 70 °C para proporcionar el correspondiente cicloaducto, a partir del cual Sterner ha desarrollado una secuencia sintética que permite acceder al aldehído **26**, precursor de un cierto número de terpenoides¹⁹ (Esquema 28).



Esquema 28

Recientemente, se ha llevado a cabo la síntesis de la 2(3)-8(9)-bisanhidrolactarorufina A mediante cicloadición a alta temperatura entre el derivado furánico **27** y DMAD para obtener el sistema 7-oxanorbornénico **28** que es modificado posteriormente a un sistema de 8-oxabicyclo[3.2.1]octeno (Esquema 29).⁴⁷



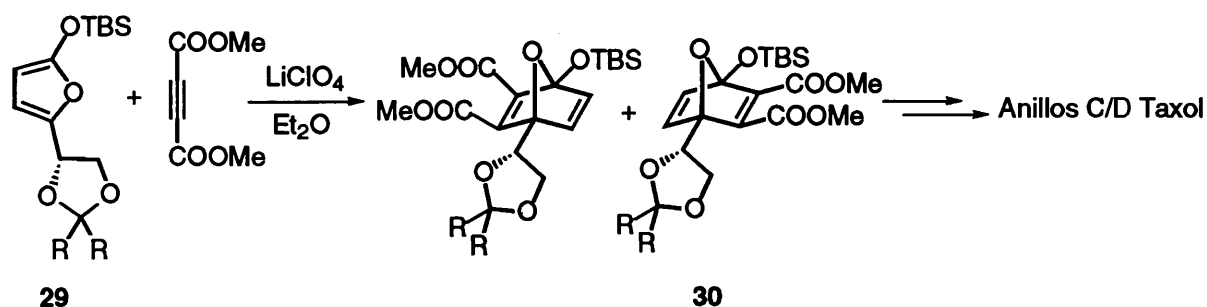
Esquema 29

En otras ocasiones, el empleo de ácidos de Lewis como catalizadores o de condiciones de alta presión ha permitido mejorar tanto la selectividad como el rendimiento final del proceso. Así, el tratamiento del DMAD con el furano **29**, catalizado por LiClO₄, permite acceder al

¹⁹ J. Gustaffson, O. Sterner. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3994-3997.

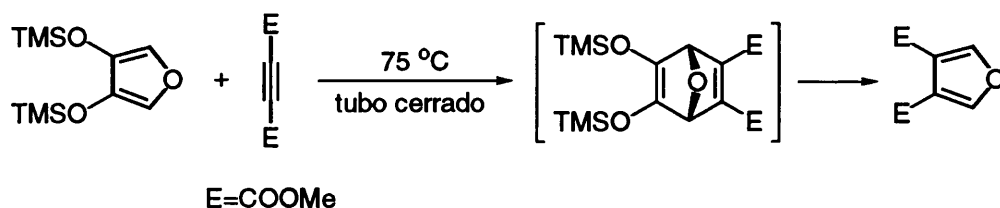
⁴⁷ B. Wockenfub, C. Wolf, W. Tochtermann. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13703-13709.

sistema 7-oxanorbornadiénico **30** utilizado como precursor en la síntesis de los anillos C/D del Taxol (Esquema 30).^{10c}



Esquema 30

Sin embargo, el uso de altas presiones conduce en ocasiones a procesos de ciclorreversión. Este es el caso de la reacción entre el 3,4-*bis*-(trimetilsilil)furano y el DMAD, la cual proporciona el 3,4-*bis*-(metoxycarbonil)furano, probablemente por extrusión del *bis*-(trimetilsilil)acetileno del cicloaducto formado inicialmente (Esquema 31).⁴⁸



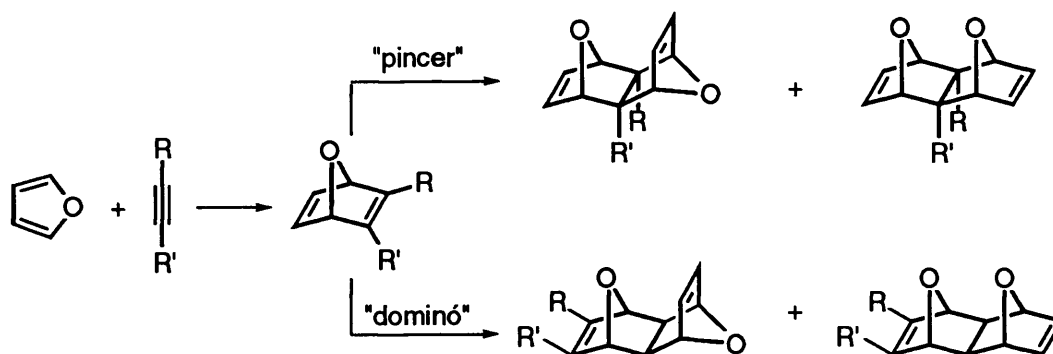
Esquema 31

En la reacción entre furanos más o menos activados y los derivados acetilénicos apropiados es posible obtener cicloaductos "pincer", resultantes de dos cicloadiciones consecutivas entre dos dienos y un dienófilo acetilénico que actúa como bisdienófilo, o bien, cicloaductos "dominó" resultantes de dos cicloadiciones tales que la segunda de ellas ocurre sobre el nuevo doble enlace formado en el ciclohexadieno intermedio (Esquema 32).⁴⁹

^{10c} A. Toyota, M. Uchiyama, C. Kaneko. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6327-6336.

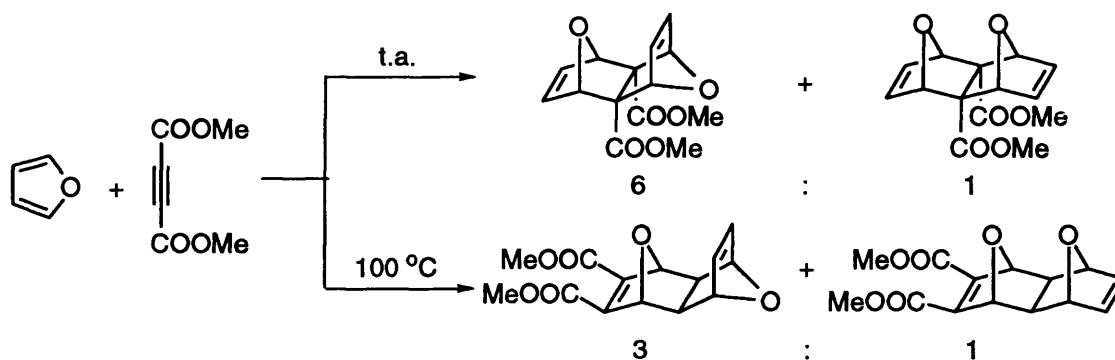
⁴⁸ Z. Z. Song, M. S. Ho, H. N. C. Wong. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3917-3926.

⁴⁹ a) L. A. Paquette, M. J. Wyurek, H. C. Berk, R. E. Moerck. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5845-5855. b) L. A. Paquette, D. W. Balogh. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 774-783.



Esquema 32

El primer ejemplo de reacción en tandem Diels-Alder data de 1931 y constituye un proceso tipo "dominó".⁵⁰ Nueve años después, Diels obtuvo una secuencia en tandem "pincer".⁵¹ En ambos casos los reactivos fueron furano y DMAD, variando únicamente las condiciones de reacción (Esquema 33).



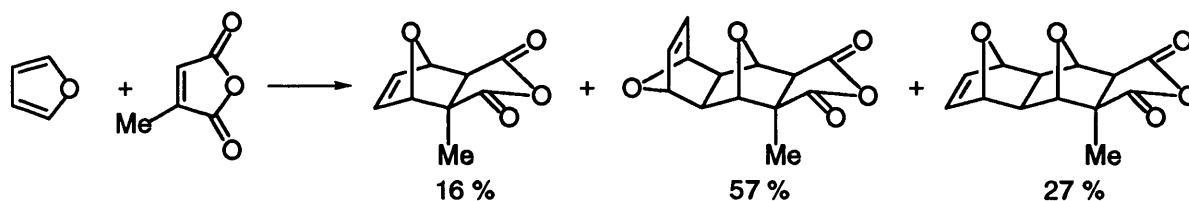
Esquema 33

Hasta nuestros días no se han realizado grandes progresos en cuanto a optimizar la obtención de estos dioxacicloaductos, ni tampoco se ha desarrollado convenientemente su potencial sintético. Generalmente, estos compuestos han sido aislados como productos secundarios en reacciones entre furano y dienófilos acetilénicos o derivados del anhídrido maleico. Así, la reacción entre el furano y el anhídrido 2-metilmaleico proporciona los

⁵⁰ O. Diels, K. Alder. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1931, 490, 243-247.

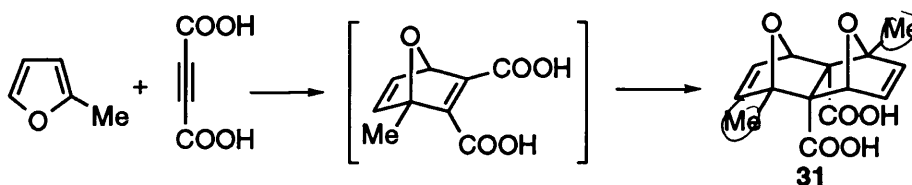
⁵¹ O. Diels, S. J. Olsen. *Prakt. Chem.* 1940, 156, 285-288.

cicloaductos "dominó" en cantidades significativas si la proporción de furano es superior a 1.1 equivalentes (Esquema 34).^{33b}



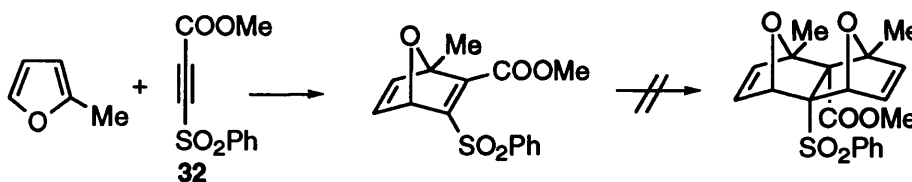
Esquema 34

Recientemente, estos procesos han suscitado un mayor interés y se han llevado a cabo diversos estudios sobre su quimio-, regio- y estereoselectividad utilizando furanos desigualmente sustituidos. Así, la reacción entre el 2-metilfurano y el ácido acetilendicarboxílico proporciona únicamente el cicloaducto *exo-exo* 31, siendo el primer ejemplo de reacción en tandem "pincer" Diels-Alder regioselectiva (Esquema 35).⁵²



Esquema 35

En opinión de los autores, dicha regioselectividad parece determinada por los factores estéricos provenientes de la interacción de los grupos metilo. En el caso del dienófilo desigualmente sustituido 32 tampoco se obtiene el biscicloaducto correspondiente (Esquema 36).⁵³



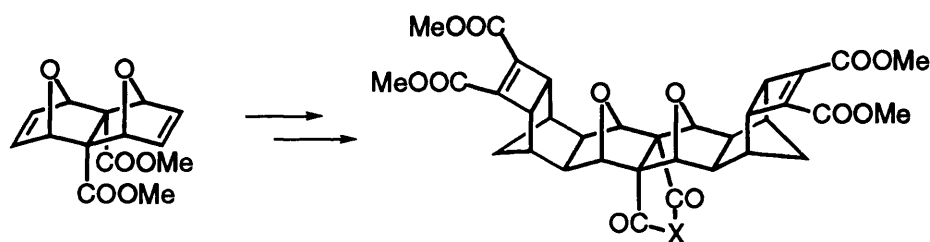
Esquema 36

^{33b} W. G. Dauben, J. Y. L. Law, Z. R. Guo. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4816-4819.

⁵² M. Lautens, E. Fillion. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7994-7995.

⁵³ M. Lautens, E. Fillion. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4418-4427.

En los últimos años, los dioxacicloaductos han adquirido importancia en síntesis orgánica como precursores de cajas moleculares, "polímeros en escalera" y moléculas con cavidades. En este tipo de procesos los puentes oxigenados proporcionan un elemento de control de la reactividad y estereoselectividad en el ensamblaje de la molécula huésped (Esquema 37).⁵⁴

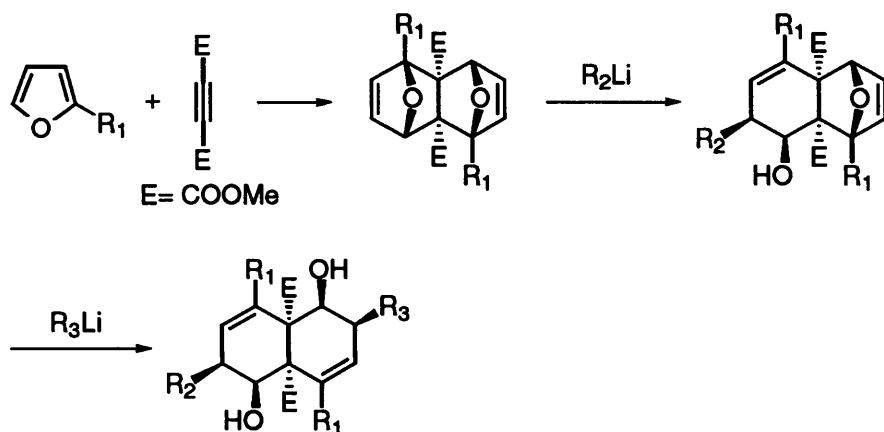


Esquema 37

Al igual que en los compuestos 7-oxanorbornénicos, se han llevado a cabo procesos de apertura del puente oxigenado sobre los sistemas dioxatetracíclicos. Éstos permiten acceder a una gran variedad de compuestos policíclicos con un alto número de centros estereogénicos. Recientemente, Lautens ha llevado a cabo un estudio detallado de la regio- y estereoselectividad de la apertura alquilativa de estos tetraciclos, la cual ha sido realizada empleando reactivos organolíticos como nucleófilos. Asimismo, ha sido posible la apertura diferencial de cada uno de los puentes oxigenados (Esquema 38).⁵⁵

⁵⁴ a) R. N. Warrener, S. Wang, R. A. Russell. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3975-3990. b) R. N. Warrener, A. C. Schultz, D. N. Butler, S. Wang, I. D. Mahadevan, R. A. Russell. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1997**, 1023-1024. c) D. Margetic, M. R. Johnston, E. R. T. Tiekink, R. N. Warrener. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5277-5280. d) R. N. Warrener, M. R. Johnston, M. J. Gunter. *Synlett* **1998**, 593-595.

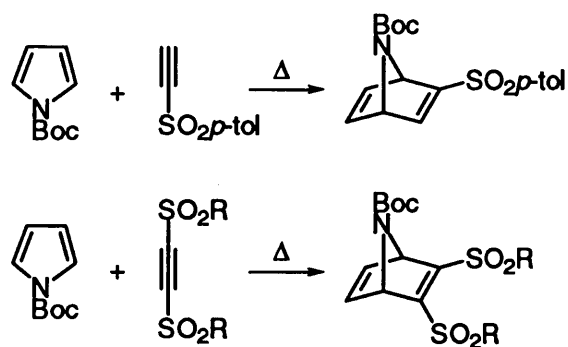
⁵⁵ M. Lautens, E. Fillion. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 647-656.



Esquema 38

II.1.1.2. - Cicloadiciones con pirrol *N*-protegido.

La cicloadición $[4\pi + 2\pi]$ entre pirroles y diversos dienófilos acetilénicos es un método general para la síntesis de 7-azanorbornenos. Sin embargo, el pirrol no es un buen dieno en este tipo de procesos por lo que, en general, frente a dienófilos etilénicos o acetilénicos activados proporciona los productos de adición de Michael.⁵⁶ Cuando el nitrógeno pirrólico se encuentra protegido con un grupo electroattractor, se observa un aumento en la reactividad del pirrol como dieno frente a dienófilos acetilénicos y, en algunos casos, es posible acceder a un cicloaducto estable (Esquema 39).⁵⁷



Esquema 39

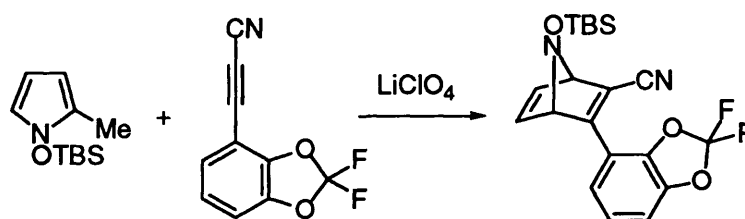
⁵⁶ Z. Chen, M. L. Trudell. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1179-1193.

⁵⁷ a) G. M. P. Giblin, C. D. Jones, N. S. Simpkins. *Synlett* **1997**, 589-590. b) C. D. Jones, N. S. Simpkins, G. M. P. Giblin. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1021-1022.

La difícil obtención de sistemas 7-azanorbornénicos mediante procesos Diels-Alder es atribuible a la inestabilidad térmica de estos compuestos y a su tendencia a dar procesos de aromatización o ciclorreversión.

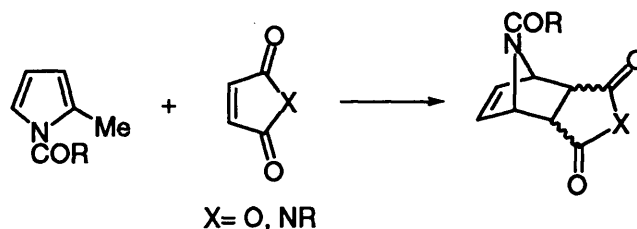
Con el fin de aumentar la estabilidad de los cicloaductos resultantes y acelerar el proceso de cicloadición se han estudiado diversas condiciones de reacción, así como la utilización de sistemas catalíticos.

Los ácidos de Lewis son conocidos catalizadores para las reacciones Diels-Alder y algunos de ellos han sido utilizados con éxito en cicloadiciones con derivados pirrólicos, como por ejemplo el LiClO_4 (Esquema 40).⁵⁸



Esquema 40

La utilización de condiciones de alta presión resulta también una alternativa satisfactoria para la obtención de sistemas 7-azanorbornénicos. Se ha comprobado que presiones superiores a 1.4 GPa aceleran la reacción entre *N*-acilpirroles y *N*-alquilmaleimidas o anhídrido maleico, obteniéndose los cicloaductos correspondientes con alto rendimiento (Esquema 41).⁵⁹

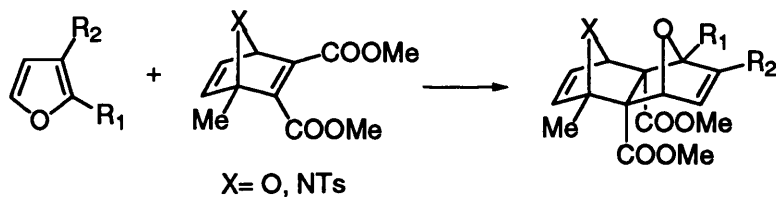


Esquema 41

⁵⁸ N. E. Heard, J. Turner. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4302-4304.

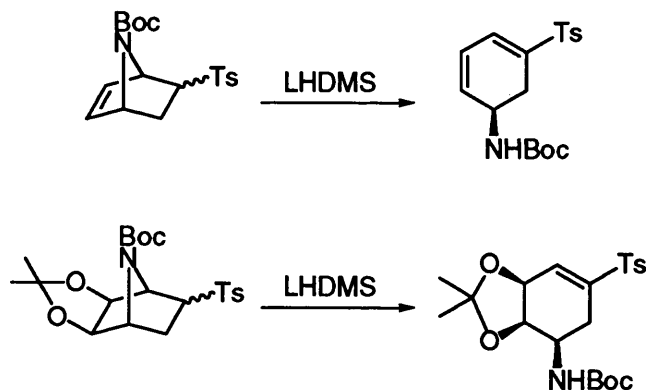
⁵⁹ R. W. M. Alber, J. Keijsers, B. Hans, C. G. Kruse, H. Scheeren. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1299-1300.

También se han obtenido este tipo de cicloaductos por reacción entre furanos y sistemas 7-azanorbornénicos como dienófilos, usando LiClO_4 como catalizador. En este caso, se obtienen cicloaductos "pincer" de estereoquímica *exo-exo* y disposición *anti* entre los sustituyentes, como únicos productos de reacción (Esquema 42).⁵⁵



Esquema 42

Existen sólo algunos ejemplos en la literatura de la apertura del puente nitrogenado en sistemas 7-azabicíclicos. Ésta se lleva a cabo por desprotonación en α respecto a un grupo electroatractor utilizando una base, como por ejemplo el LHMDS, y posterior β -eliminación del puente heteroatómico (Esquema 43).⁶⁰



Esquema 43

⁵⁵ M. Lautens, E. Fillion. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 647-656.

⁶⁰ R. L. Toung, Y. Liu, J. M. Muchowski, Y. L. Wu. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3235-3250.

II.1.3. - Antecedentes sobre el 1-(hidroximetil)conduritol C y las pericosinas A y B.

Los conduritoles son compuestos de importancia biológica, presentando en muchos casos actividad como inhibidores de glicosidasas. Asimismo, han sido utilizados como productos de partida para la síntesis de otras moléculas de interés biológico.⁶¹ En el caso de los (hidroximetil)conduritoles, algunos de ellos han sido aislados de fuentes naturales, como es el caso de compuestos como ferrudiol **33**,⁶² piperonol **34**,⁶³ seneol **35**,⁶⁴ zeylenol **36**⁶⁵ y 1-epizeylenol⁶⁶ (Figura 2).

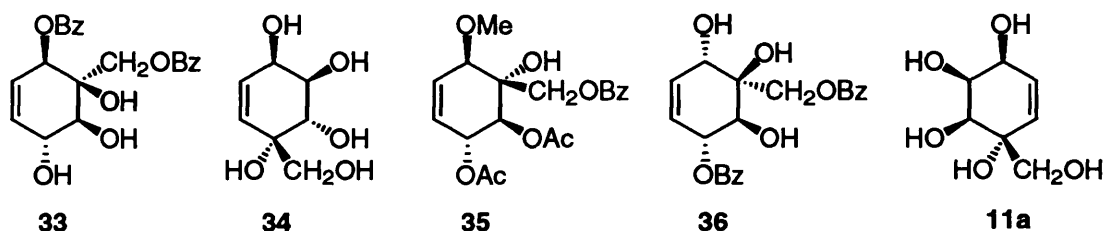


Figura 2

Desde el punto de vista sintético, no se ha encontrado en la literatura hasta el momento ninguna síntesis del 1-(hidroximetil)conduritol C **11a** (Figura 2). No obstante, el piperonol B, el 1-(hidroximetil)conduritol E y su epímero en C-4 han sido previamente sintetizados partiendo de carbohidratos.⁶³ Asimismo, podemos encontrar en la bibliografía la síntesis de moléculas

⁶¹ a) M. Balci, Y. Sütbeyaz, H. Seçen. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3715-3742. b) M. Balci. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 97-104.

⁶² G. R. Schulte, B. Ganem, K. Chantrapomma, M. Kodpimid, K. Sudsvansri. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 289-292.

⁶³ a) T. Toyokuni, Y. Abe, S. Ogawa, T. Suami. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 505-513. b) T. Toyokuni, S. Ogawa, T. Suami. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1161-1170. c) S. Ogawa, Y. Tsukibashi, Y. Iwasawa, T. Suami. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 77-89. d) S. Ogawa, Y. Shibata. *Carbohydr. Res.* **1986**, *156*, 273-281. e) G. Y. Liang, A. I. Gray, D. W. Thomas, P. G. Waterman. *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3857-3860. f) S. Ogawa, M. Urakawa, T. Tonegawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1549-1551. g) S. C. Taneja, S. K. Koul, P. Pushpangadan, K. L. Dhar, W. M. Daniewski, W. Schilf. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 871-874.

⁶⁴ a) R. Hollands, D. Becher, A. Gaudemar, J. Polanský, N. Ricroch. *Tetrahedron* **1968**, *4*, 1633-1650. b) A. Ducruix, C. Pascard, J. Polanský. *Acta Cryst.* **1976**, *32B*, 1589-1590.

⁶⁵ a) S. D. Jolad, J. J. Hoffmann, K. H. Schramp, J. R. Cole, M. S. Tempesta, R. B. Bates. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4267-4272. b) P. Tuntiwachwuttikul, O. Pancharoen, W. A. Bubb, T. W. Hambley, W. C. Taylor, V. Reutrakol. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 2049-2061.

⁶⁶ S. D. Jolad, J. J. Hoffmann, J. R. Cole, M. S. Tempesta, R. B. Bates. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 935-936.

relacionadas con los (hidroximetil)conduitales, como son el crotepóxido **37**, boesenóxido **38**, senepóxido **39**, pipóxido **40**, *iso*-crotepóxido **41** y tingtanóxido **42**, en cuyas estructuras se encuentra siempre presente la funcionalidad epóxido.⁶⁷ Este tipo de estructuras también resulta interesante ya que presentan una actividad antitumoral significativa junto con propiedades antibióticas.

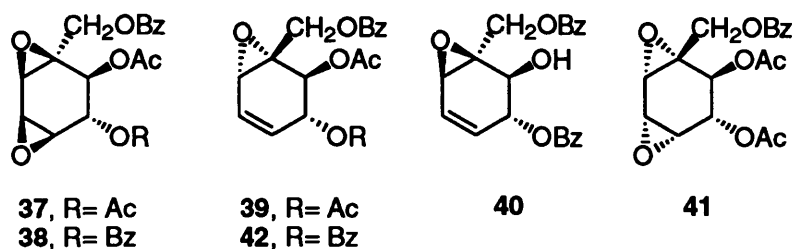


Figura 3

Por lo que respecta a las pericosinas A **43** y B **44**, estos compuestos citotóxicos han sido aislados del microorganismo marino *Periconia byssoides*, el cual se encuentra presente en el tracto intestinal de la esponja *Aplysia kurodai*. Las pericosinas A y B exhiben una citotoxicidad significativa (ED₅₀ 0.12 y 4.0 µg/ml, respectivamente) en cultivos celulares de linfocitos de leucemia P388. Hasta el momento, no se ha descrito en la bibliografía ninguna síntesis para estos compuestos (Figura 4).⁶⁸

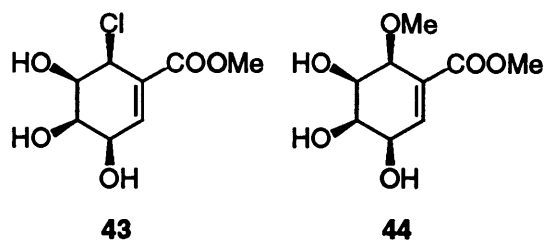


Figura 4

⁶⁷ T. K. M. Shing, E. K. W. Tam. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1547-1554 y referencias allí citadas.

⁶⁸ A. Numata, M. Iritani, T. Yamada, K. Minoura, E. Matsumura, T. Yamori, T. Tsuruo. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8215-8218.

II.2. - PLAN DE TRABAJO.

De acuerdo con los objetivos expuestos en el capítulo I, para el estudio de la cicloadición Diels-Alder entre el *E*-1,2-*bis*-(fenilsulfonyl)etileno **A** con furanos diferentemente sustituidos, se escogieron los indicados en la figura 5, todos ellos comerciales o de fácil obtención.

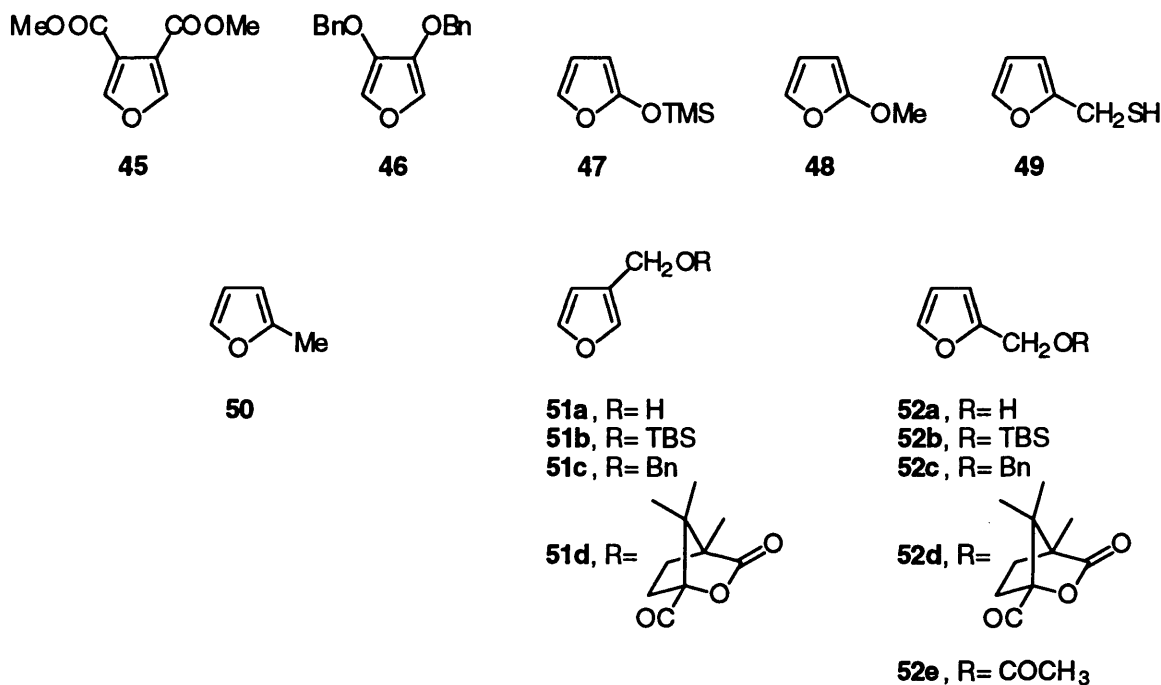


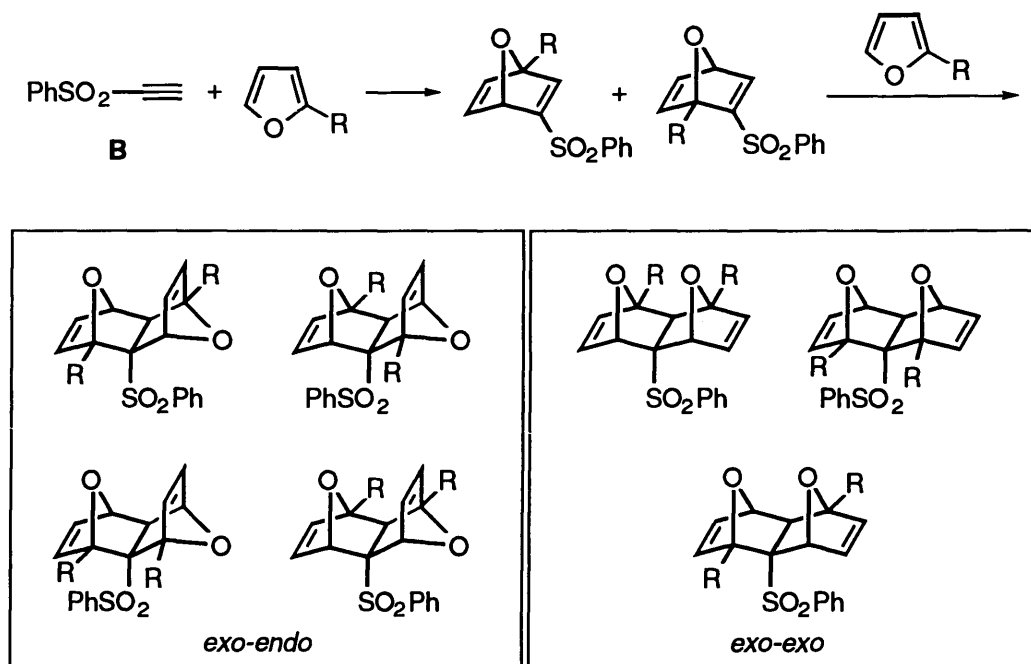
Figura 5

Asimismo, para el estudio de cicloadición con fenilsulfonylacetileno **B** como dienófilo, se emplearon los furanos 2-sustituidos **48**, **49**, **50**, **52a** y **52c** recogidos en el esquema anterior. Así, la reacción de cicloadición Diels-Alder entre dienos como los derivados furánicos sustituidos en posición 2 y un dienófilo acetilénico como es el fenilsulfonylacetileno **B**, permite esperar la obtención de dos regioisómeros como resultado de un proceso de monocicloadición (Esquema 44).

Los cicloaductos así obtenidos pueden intervenir en un segundo proceso de cicloadición que tiene lugar entre el doble enlace activado y una nueva molécula de dieno. De esta forma se

obtienen los cicloaductos denominados "pincer". Estos "pincer" pueden presentar una estereoquímica *exo-exo* o *exo-endo* en función de la aproximación espacial de los reactivos, así como una regioquímica *sin* o *anti* en función de que los sustituyentes se dispongan o no del mismo lado del plano determinado por los dos puentes oxigenados.

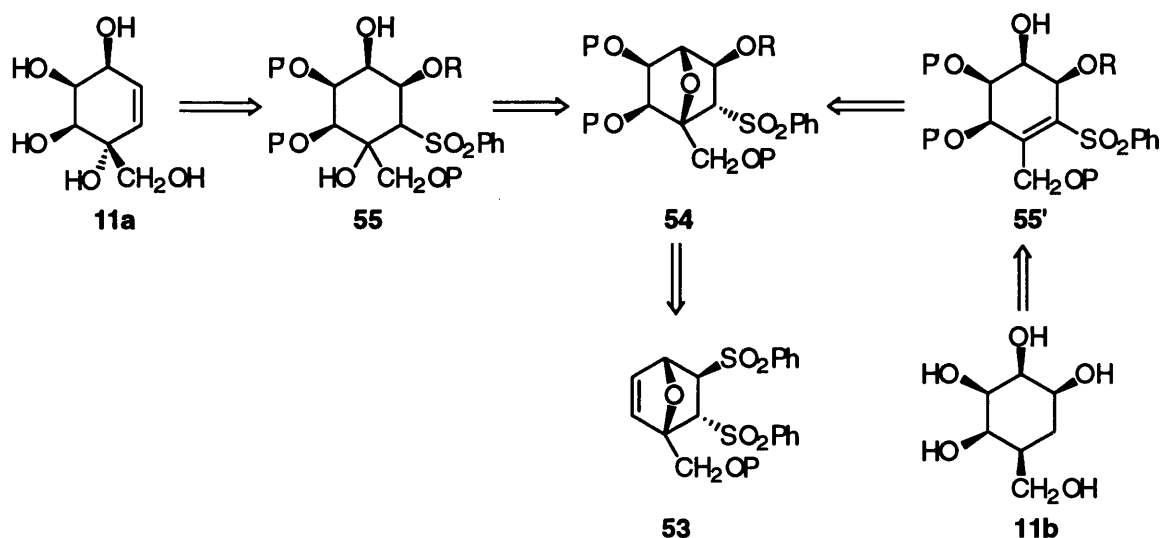
En el esquema 44 se especifican todos los cicloaductos "pincer" posibles resultantes de la reacción entre **B** y un furano sustituido en posición 2, atendiendo a la regioquímica de la sustitución y a la estereoquímica de los puentes oxigenados.



Esquema 44

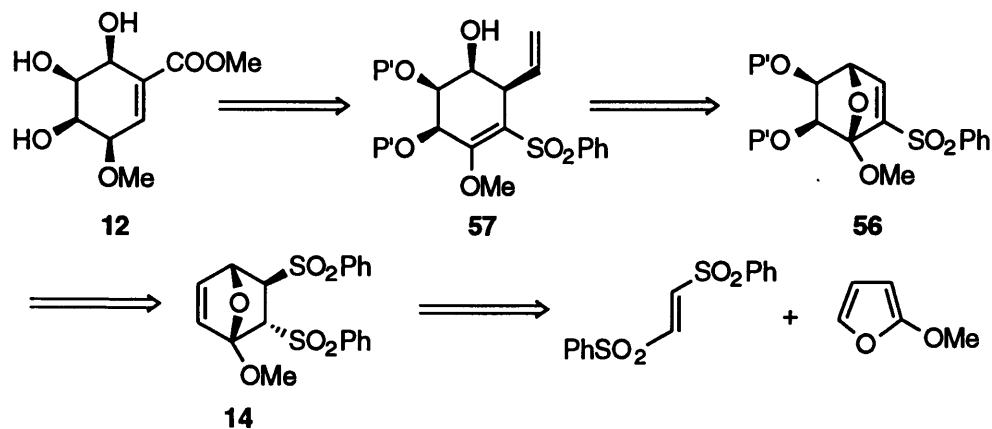
Para los objetivos sintéticos planteados en el presente capítulo **11a** y **11b** (pág. 16), el esquema retrosintético sería el siguiente (Esquema 45): partiendo del cicloaducto **53**, tras la sustitución de la sulfona en posición *exo* por un grupo alcoxi y la funcionalización adecuada del doble enlace, se obtendría el compuesto **54**. La apertura regio- y estereoselectiva del puente oxigenado conduciría a **55** ó a **55'**, según se empleen condiciones ácidas o básicas para ello. Partiendo de **55**, la eliminación simultánea del grupo fenilsulfonilo y del grupo alcoxi en posición 2 proporcionaría directamente el 1-(hidroximetil)conduritól **C 11a**. Por otra parte,

sólo restaría la desulfonilación y reducción del sistema en **55'** para acceder la β -DL-carbatalopiranososa **11b**.



Esquema 45

Para el segundo de los objetivos sintéticos, un análogo de la pericosina B **12**, el esquema retrosintético planteado partiría del cicloaducto **14** (Esquema 46). La eliminación de la sulfona en posición *exo* y la elaboración del doble enlace conduciría a la vinilsulfona **56**. En este punto, la apertura regio- y estereoselectiva del puente oxigenado con el derivado vinílico adecuado nos proporcionaría **57**. Finalmente, la transformación de **57** en la molécula objetivo **12** comprendería tres etapas: desulfonilación, oxidación del doble enlace exocíclico e isomerización del doble enlace endocíclico (Esquema 46).

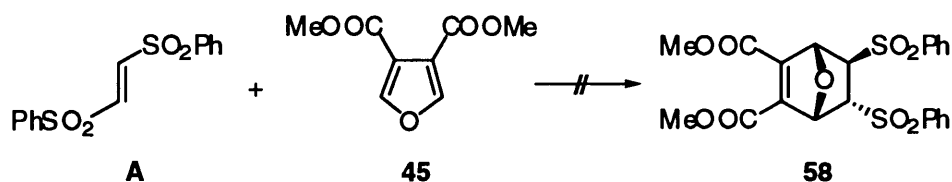


Esquema 46

II.3. - RESULTADOS.

II.3.1. - Cicloadiciones Diels-Alder entre *E*-1,2-bis-(fenilsulfonil)-etileno y furanos sustituidos.

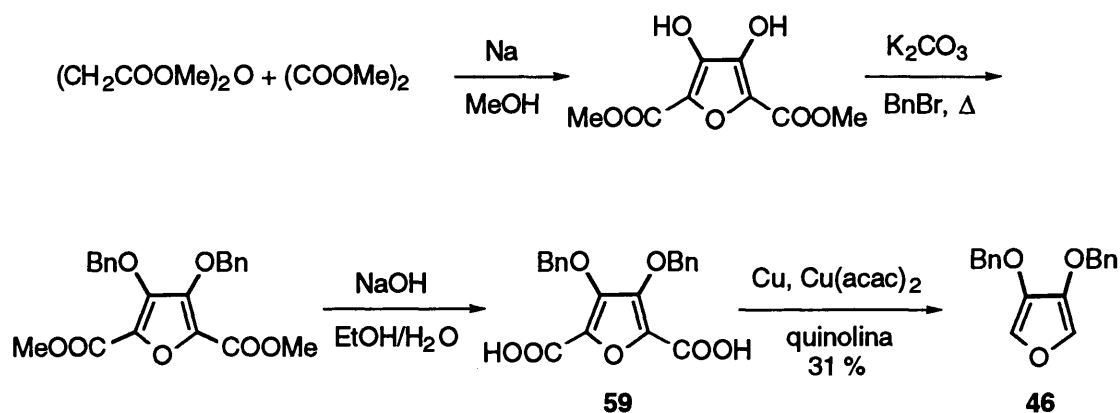
En primer lugar, se ensayó la cicloadición entre la disulfona **A** y el 3,4-bis-(metoxicarbonil)furano **45**, lo que condujo a la recuperación de los productos de partida. Incluso el empleo de ácidos de Lewis como catalizadores (ZnI_2 , LiClO_4) no permitió la obtención del cicloaducto deseado **58** (Esquema 47). Este resultado se puede justificar debido a la presencia de dos grupos fuertemente electroattractores en el furano que hacen que éste se encuentre muy desactivado frente a la reacción de Diels-Alder.



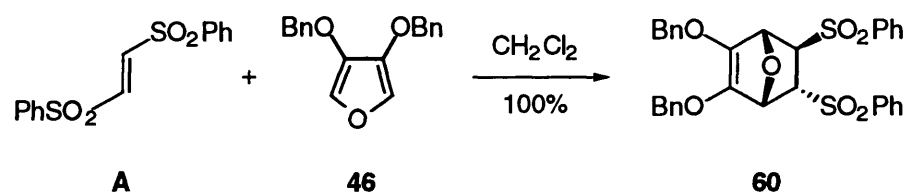
Esquema 47

A continuación se estudiaron furanos con sustituyentes que favorecieran la cicloadición, eligiéndose en primer lugar el 3,4-dibenciloxifurano **46**.^{17b} Para la preparación del mismo fue necesaria la descarboxilación del furano **59**, previamente sintetizado en nuestro grupo de trabajo, mediante el procedimiento descrito en el esquema 48.

^{17b} S. Jiang, G. Singh. *Tetrahedron* 1998, 54, 4697-4753.

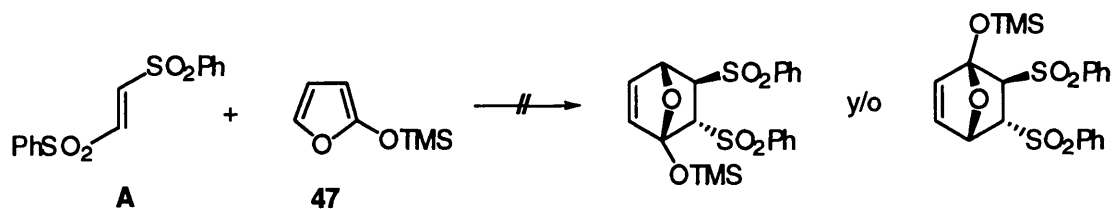


La cicloadición se realizó de la misma forma que en el caso anterior, empleando CH_2Cl_2 como disolvente y a temperatura ambiente. De este modo, se obtuvo cuantitativamente el producto **60** (Esquema 49).

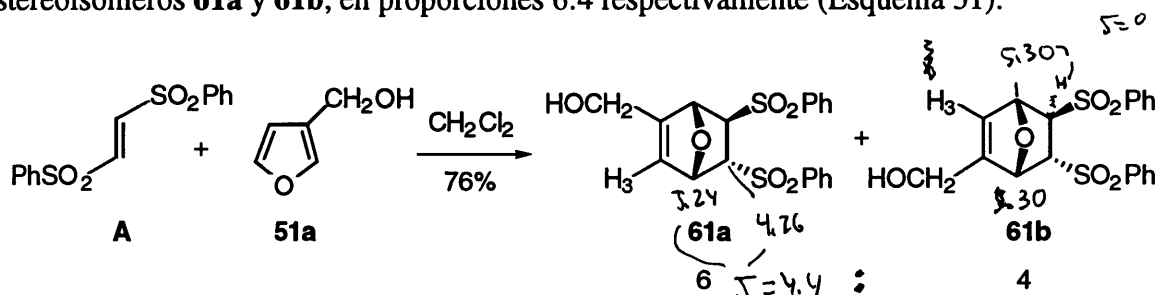


Dado que este resultado no aportaba información desde el punto de vista de la regioselectividad al tratarse de un furano simétrico, se ensayó la reacción con un furano desigualmente sustituido, el 2-(trimetilsililo)furano **47**. En este caso se obtuvieron productos de descomposición y aromatización con desaparición del grupo TMS, incluso realizando la reacción a 0 °C (Esquema 50).

v. p. 45



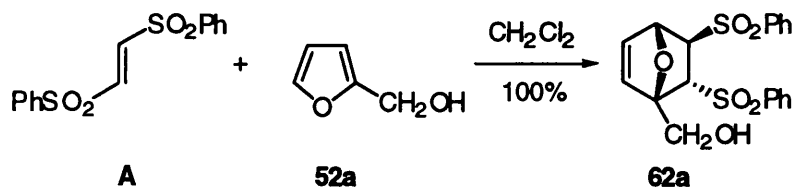
A continuación, se ensayaron diversos derivados furánicos 2- y 3-sustituídos, comenzando por los correspondientes (hidroximetil)furanos. Así, la reacción entre la disulfona **A** y el 3-(hidroximetil)furano **51a** proporcionó una mezcla inseparable de dos cicloaductos estereoisómeros **61a** y **61b**, en proporciones 6:4 respectivamente (Esquema 51).



Esquema 51

La elucidación de la estructura de **61a** y **61b** se llevó a cabo según el espectro de ^1H RMN, de acuerdo con la multiplicidad del protón vinflico H-3 y los protones puente H-1 y H-4. En el caso de **61a**, compuesto mayoritario, la irradiación sobre el protón vinflico H-3 permite observar un acoplamiento con un protón puente, el cual corresponde a H-4 (5.24 ppm). Dicho protón aparece como duplete ($J = 4.4$ Hz), presentando acoplamiento con un protón triplete correspondiente a H-5 (4.26 ppm). Por el contrario, en el caso de **61b**, la irradiación sobre H-3 permite observar un acoplamiento con un protón puente correspondiente a H-4 (5.30 ppm), el cual aparece únicamente como singlete. A partir de estas observaciones fue posible la asignación del resto de las señales de cada una de las estructuras (véase parte experimental).

⊗ A continuación se ensayó la cicloadición con un isómero del anterior, el 2-(hidroximetil)furano **52a**. En este caso, llevando a cabo la reacción en las mismas condiciones que para **51a**, se obtuvo cuantitativamente un único estereoisómero **62a** (Esquema 52).



Esquema 52

La asignación del producto obtenido se realizó mediante técnicas de RMN. Dado que en este tipo de productos, los protones cabeza de puente sólo presentan acoplamiento con los protones vecinos en posición *exo* y no lo presentan con aquellos protones en posición *endo*, la asignación de la estructura de **62a** pudo hacerse en función del aspecto de la señal correspondiente a H-4. Así, la aparición de un singlete a 5.35 ppm (H-4) y la multiplicidad de H-5 (d, 3.83 ppm, $J = 4.4$ Hz) permitió concluir que la estructura propuesta para **62a** era la correcta, dado que no existe acoplamiento entre H-4 y H-5. Si la estructura correcta hubiera sido **62b**, deberíamos haber observado una constante de acoplamiento diferente de cero entre H-4 y H-5, ya que éste último se encontraría en disposición *exo* (Figura 6).

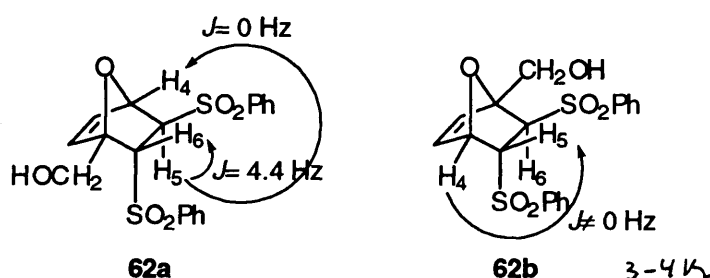
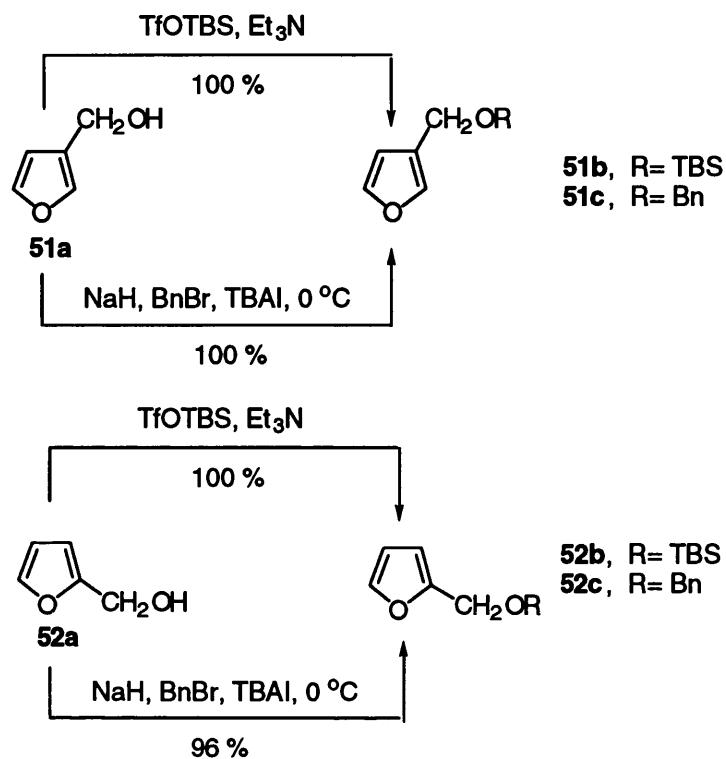


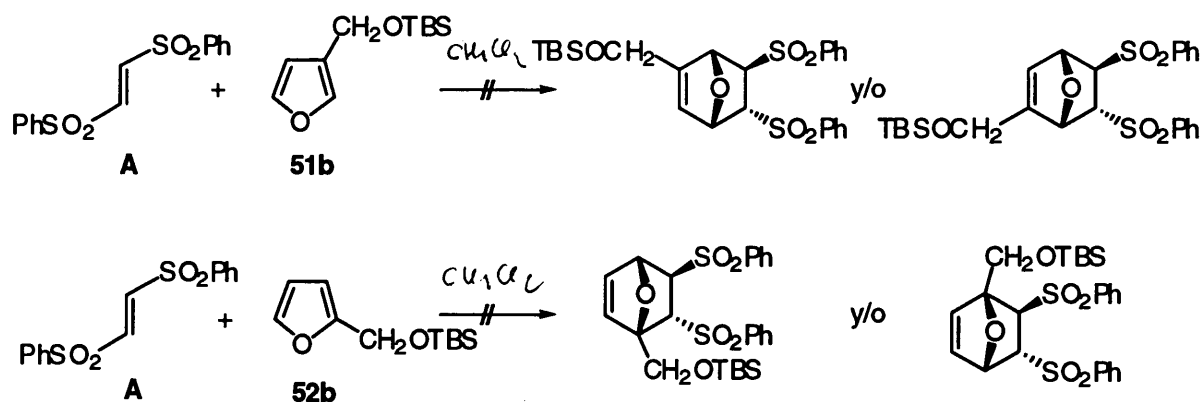
Figura 6

⊗ Con objeto de estudiar la influencia de los efectos estéricos en la reacción, y si ésta fuera importante, con el fin de aumentar la regioselectividad observada para los furanos 3-sustituídos, se prepararon furanos con sustituyentes voluminosos, en posiciones 2 y 3. Las reacciones consistieron en simples protecciones del grupo hidroxilo, para lo que se seleccionaron los grupos *t*-butildimetilsililo y bencilo (Esquema 53).



Esquema 53

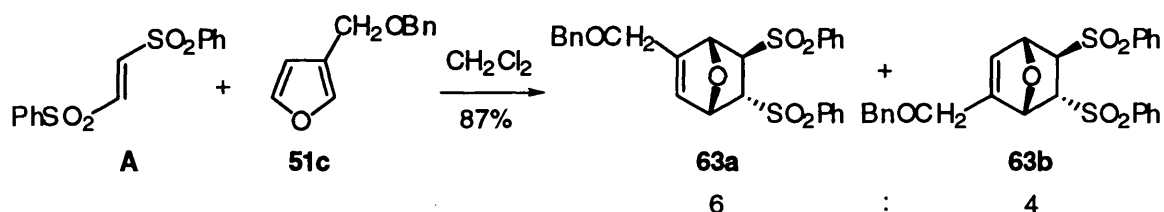
Una vez obtenidos los furanos protegidos se procedió a los correspondientes ensayos de cicloadición con **A**. La reacción entre **A** y los furanos **51b** y **52b** condujo a la recuperación de la *trans*-disulfona de partida, así como a los furanos desprotegidos. En ningún caso, se observaron los cicloaductos esperados (Esquema 54).



Esquema 54

⊗ En cambio, las cicloadiciones de los furanos bencilados **51c** y **52c** con el dienófilo **A** sí proporcionaron resultados positivos. En primer lugar, a partir del 3-(benciloximetil)furano

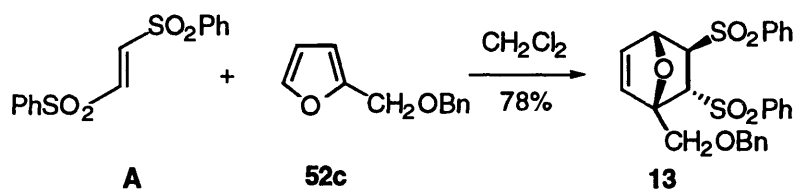
51c, se llegó a una mezcla de productos regioisómeros **63a** y **63b**, en proporciones de 6:4 respectivamente. La asignación de la estructura de cada uno de ellos se realizó de forma análoga a la de los cicloaductos **61a** y **61b**, mediante la irradiación selectiva de cada uno de los protones vinflicos. Todos los ensayos de separación de **63a** y **63b**, así como de **61a** y **61b** fueron infructuosos (Esquema 55).



Esquema 55

Si se comparan estos resultados con los obtenidos para el furano correspondiente sin proteger **51a**, se observa que no existe variación en la proporción de estereoisómeros obtenidos. Es decir, la presencia de grupos voluminosos no mejora la regioselectividad en la cicloadición con furanos sustituidos en posición 3. Por lo tanto, el sustituyente no debe ejercer un efecto estérico apreciable en la aproximación de los reactivos.

Con respecto al 2-(benciloximetil)furano **52c**, el resultado obtenido fue semejante al observado para la reacción llevada a cabo con el furano **52a** ya que se llegó a un único estereoisómero **13**, cuya asignación estructural se dedujo de igual forma que en el caso de **62a**. Así, H-4 (5.28 ppm) apareció como un singlete en el espectro de ¹H RMN (Esquema 56).

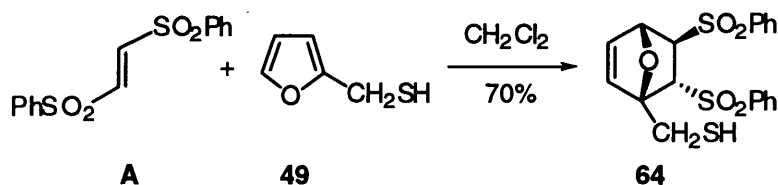


Esquema 56

Como resumen de esta primera serie de experimentos se observa que la reacción resulta regioselectiva en el caso de furanos sustituidos en posición 2 con obtención del mismo regioisómero en todos los casos. Este comportamiento puede deberse a la menor repulsión

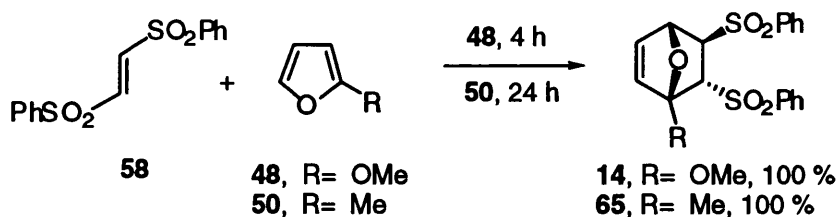
estérica entre el sustituyente en posición 2 y el grupo fenilsulfonilo *endo* en el producto final. Para furanos 3-sustituídos, la disposición espacial de los sustituyentes, alejados de la parte más reactiva de la molécula, podría ser la causa de la disminución de regioselectividad observada.

⊗ Teniendo en cuenta la total regioselectividad que se produce para la reacción con furanos 2-sustituídos, se centró el estudio en éstos, eligiéndose el 2-(mercaptometil)furano **49** como el siguiente sustrato a ensayar. La cicloadición resultó totalmente regioselectiva como era de esperar, obteniéndose únicamente el aducto **64**. La asignación estructural se realizó de la misma forma que en los anteriores casos **62a** y **13** (Esquema 57).



Esquema 57

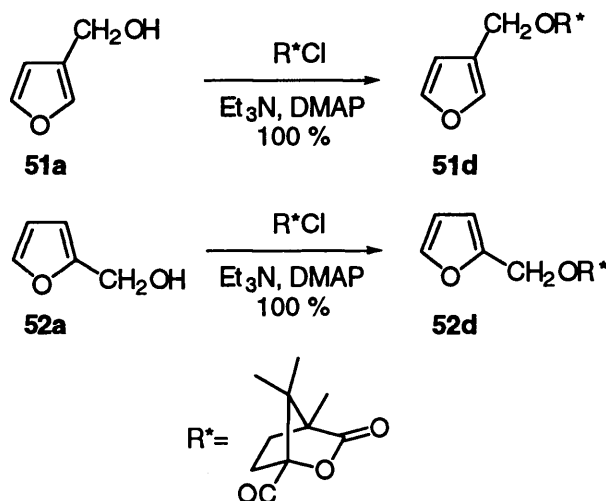
Por último, se estudió la cicloadición de furanos con sustituyentes en C-2 algo menos voluminosos, como son el 2-metoxifurano **48** y el 2-metilfurano **50**. En ambos casos se obtuvo un único cicloaducto, **14** y **65**, respectivamente, observándose total regioselectividad en el proceso (Esquema 58). Es de destacar que la presencia de un sustituyente más activante frente a la cicloadición, como es el metoxi, conlleva una notable reducción en el tiempo de reacción.



Esquema 58

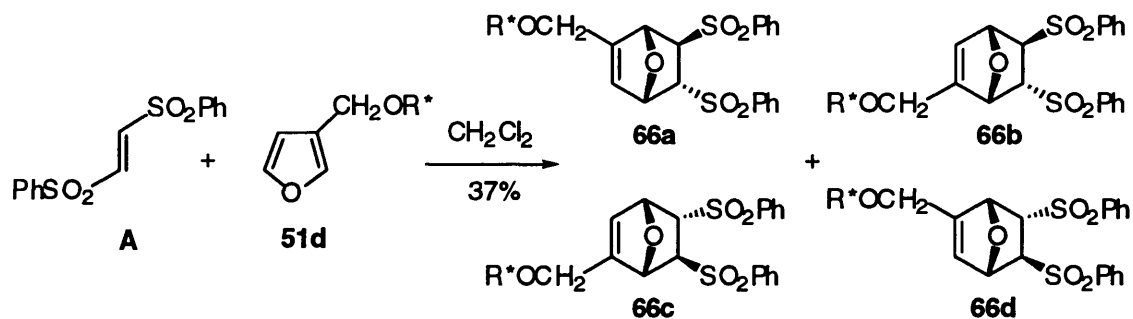
⊗ A continuación, restaba por abordar el estudio de la diastereoselectividad. Para ello, se llevaron a cabo nuevas cicloadiciones empleando furanos sustituídos con un auxiliar enantioméricamente puro, con objeto de inducir diastereoselectividad en el proceso de

cicloadición. Si esto fuera así, nos sería de gran utilidad a la hora de acceder a los productos finales en forma enantioméricamente pura. Por ello, se procedió a la protección de los grupos hidroxilo sobre el 3-(hidroximetil)furano **51a** y el 2-(hidroximetil)furano **52a** en forma de éster, empleando para ello el cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoflo (Esquema 59).



Esquema 59

En primer lugar, cuando se empleó el furano **51d**, se obtuvo la mezcla de productos **66**, no observándose ni regio- ni diastereoselectividad. Tampoco en este caso la separación cromatográfica permitió aislar ninguno de los cuatro productos obtenidos (Esquema 60).

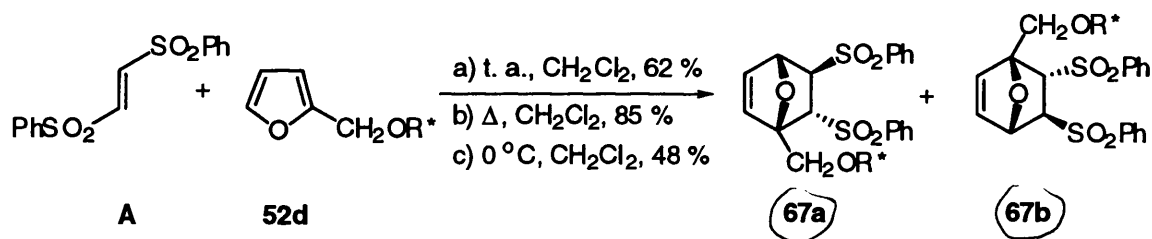


Esquema 60

Mediante técnicas de 1H RMN se calculó la proporción de regioisómeros, siendo ésta de 6:4 a favor de **66a/c**:**66b/d**. En cuanto a la distribución de diastereómeros dentro de cada regioisómero, ésta fue de 1:1. La asignación estructural se realizó considerando los tripletes

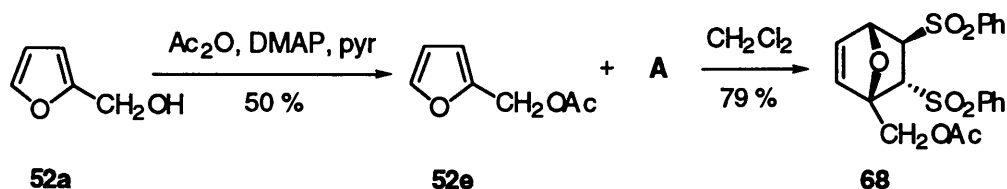
correspondientes a H-5 de **66a/c** y H-6 de **66b/d**, que presentaban distinto desplazamiento para cada regioisómero (4.22 y 4.30 ppm, respectivamente), observándose un desdoblamiento dentro de cada uno de ellos, el cual correspondía a los dos diastereoisómeros. El dato obtenido en cuanto a la regioselectividad nos permite corroborar lo que ya se comentó anteriormente en el sentido de que la introducción de grupos voluminosos como protectores del grupo hidroxilo en posición 3 del furano no afecta a la regioselectividad de la reacción.

En cambio, el tratamiento de **A** con **52d** condujo a un único regioisómero, pero como pareja de diastereoisómeros **67a:67b** en proporción 1:1 tanto a temperatura ambiente, como a baja temperatura (0 °C y -78 °C) o a reflujo. Dicha mezcla resultó inseparable por cromatografía en columna (Esquema 61).



Esquema 61

El intento fallido de obtención de un cicloaducto enantioméricamente puro vía auxiliar quiral hizo que se planteara otra alternativa como es la resolución enzimática. Para ello, se partió del 2-(acetoximetil)furano **52e**, tras la correspondiente acetilación del 2-(hidroximetil)furano **52a**. A continuación, se procedió a la cicloadición Diels-Alder entre dicho furano y **A** obteniéndose así el aducto **68** (Esquema 62).



Esquema 62

Los ensayos de hidrólisis enzimática del acetato **68** forman parte de otro trabajo fuera del contexto de esta Memoria.

Q V/A LINDO AVIAR, según lista 5 (any)

II.3.1.1. - Cálculos teóricos para la justificación de la regioselectividad.⁶⁹

Con el fin de justificar los resultados obtenidos en los procesos de cicloadición, se ha llevado a cabo un estudio de los mismos de acuerdo con el modelo de estado de transición MM2⁷⁰ y del campo de fuerzas MM3*.⁷¹

En principio, se asumió que los sustituyentes del furano no alteran sustancialmente la geometría del estado de transición, por lo que la regioselectividad observada se debería a las diferentes interacciones estéricas existentes entre los sustituyentes del furano y del dienófilo en los estados de transición. De este modo, tras un análisis conformacional completo de todas las posibles estructuras que constituyen la aproximación dieno-dienófilo y, una vez obtenida en cada caso la de mínima energía (estado de transición más estable), fueron optimizadas separadamente y para cada reacción tanto a vacío como con un modelo de solvatación (GB/SA),⁷² utilizando CHCl₃ como disolvente.

ONSA-CER

Los resultados teóricos para todos los casos estuvieron de acuerdo con los observados experimentalmente, excepto para el caso del furano 48 (Tabla 1). En este caso, la presencia del oxígeno directamente unido al anillo furánico, puede hacer que aparezca cierta distorsión en la simetría del estado de transición obtenida por los cálculos previos "ab initio" en que no se consideraba la posibilidad de libre rotación del grupo metoxi. Por lo tanto, se realizaron nuevos cálculos considerando este factor, lo que condujo a un refinamiento de las distancias entre los átomos de carbono implicados en la reacción. De este modo se obtuvieron unas proporciones teóricas de 86.2:13.8 y 84.7:15.3 a vacío y por simulación del disolvente respectivamente, las cuales se aproximaban más a las observadas experimentalmente.

⁶⁹ Estos cálculos han sido realizados por el grupo del Prof. Carlos Jaime, al cual agradecemos su colaboración en este trabajo, en el Dpto. de Química de la Universidad Autónoma de Barcelona. O. Arjona, F. Iradier, R. M. Mañas, J. Plumet, X. Grabuleda, C. Jaime. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9095-9110.

⁷⁰ a) F. K. Brown, K. N. Houk. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4609-4612. b) F. K. Brown, K. N. Houk. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2297-2300. c) J. E. Eksterowicz, K. N. Houk. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2439-2461.

⁷¹ MacroModel version of Allinger's MM3: N. L. Allinger, Y. H. Yuh, J. H. Lii. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551-8566.

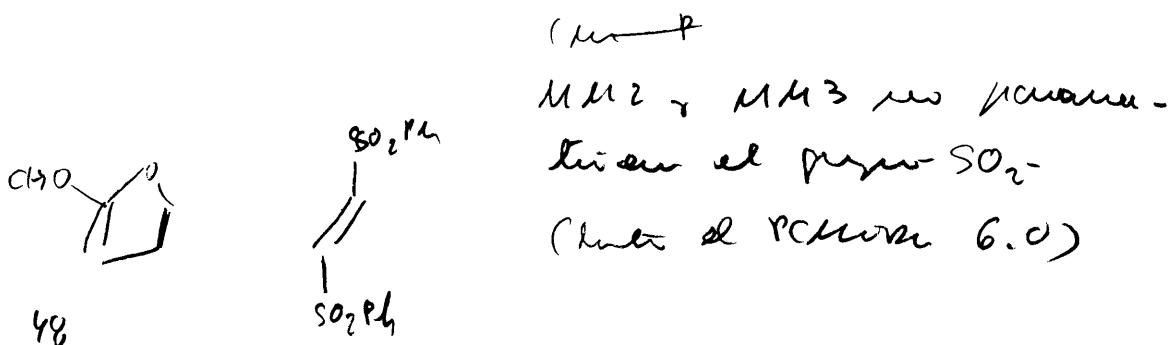
⁷² W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley, T. Hendrickson. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127-6129.

Tabla 1

Proporciones relativas de cicloaductos según cálculos de mecánica molecular

| Entrada | Furano | Relación teórica | | Relación experimental |
|---------|--------|------------------|-----------|-----------------------|
| | | a vacío | GB/SA | |
| 1 | 48 | 51.2:48.8 | 51.1:48.9 | 100:0 |
| 2 | 49 | 99.6:0.3 | 99.7:0.2 | 100:0 |
| 3 | 50 | 97.2:2.8 | 98.3:1.7 | 100:0 |
| 4 | 52a | 78.0:22.0 | 94.6:6.1 | 100:0 |
| 5 | 52c | 100:0 | 99.8:0.2 | 100:0 |

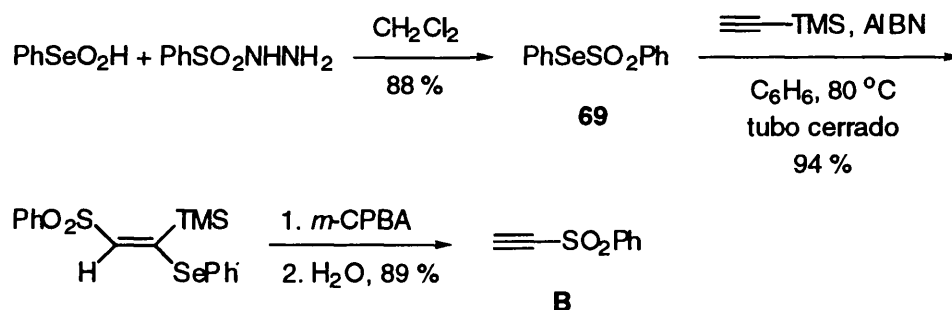
En resumen, la regioselectividad observada puede ser explicada como resultado de las repulsiones estéricas entre el sustituyente del furano y el grupo *cis*-sulfonilo, así como de las interacciones favorables de largo alcance con el grupo *trans*-sulfonilo (electrostáticas, dipolares, van der Waals) en la aproximación dieno-dienófilo que configuran el estado de transición.



NO HA TENIDO en cuenta la repulsión
dipolar: no puede haber la resonancia
(ni muestra el grupo del SO_2)

II.3.2. - Cicloadiciones Diels-Alder de furanos y pirrol *N*-protegido con fenilsulfonilacetileno.

Para el estudio de las cicloadiciones Diels-Alder empleando el fenilsulfonilacetileno **B** como dienófilo, fue necesaria en primer lugar la síntesis del mismo. Para ello, se siguió el método propuesto en la bibliografía,⁷³ el cual se indica en el esquema 63. En un primer paso, tiene lugar la reacción entre el ácido fenilselenínico y la fenilsulfonilhidrazida para proporcionar **69**, el cual se adiciona por vía radicalica al trimetilsililacetileno. La oxidación y eliminación posterior del correspondiente selenóxido y la pérdida del protector en el tratamiento de la reacción condujo al compuesto **B**.



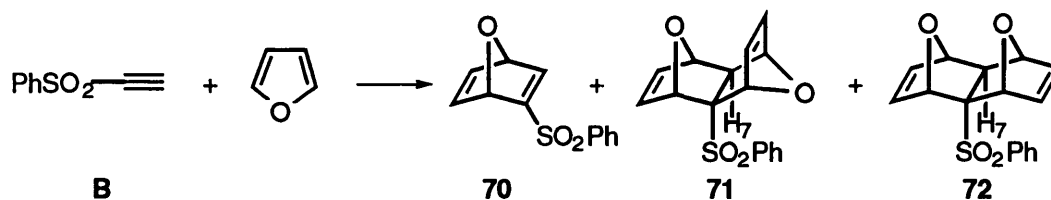
Esquema 63

En primer lugar se estudió el comportamiento del furano en la reacción Diels-Alder con el fenilsulfonilacetileno. Así, el tratamiento del furano con **B**, utilizando el primero como disolvente y durante 3 días, permitió aislar tres productos de reacción: el cicloaducto **70** resultante de la cicloadición de una única molécula de furano, el cual se obtuvo como producto mayoritario y los productos **71** y **72** resultantes de una segunda cicloadición del furano sobre el compuesto **70** (reacción Diels-Alder en tandem "pincer").

⁷³ T. G. S. Back, S. Collins, R. G. Kerr. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3077-3084.

Tabla 2

Distribución de los productos obtenidos en la reacción entre el furano y el fenilsulfonilacetileno **B**



| Entrada | Relación furano: B | Disolvente | Tiempo de reacción | Rendimiento (%) | | |
|---------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------|-----------|
| | | | | 70 | 71 | 72 |
| 1 | 114 | furano | 3 días | 36 | 16 | 16 |
| 2 | 20 | CH ₂ Cl ₂ | 6 días | 32 | - | - |
| 3 | 20 | CH ₂ Cl ₂ | 4 días | 25 | 6 | 6 |
| 4 | 600 | furano | 17 días | - | 55 | 30 |

Con el fin de obtener selectivamente el producto de monocicloaddición **70** se llevó a cabo la reacción entre el fenilsulfonilacetileno **B** y el furano en CH₂Cl₂, añadiéndose progresivamente hasta 20 equivalentes de furano en un plazo de 6 días (entrada 2). La reacción proporcionó el producto **70** con un rendimiento del 32 %, recuperándose un 45 % del producto de partida **B**.

Al intentar reproducir este resultado mezclando **B** y 20 equivalentes de furano en CH₂Cl₂, después de 4 días de reacción lo que se aisló fue una mezcla de **70** (25 %), **71** (6 %) y **72** (6 %), recuperándose un 6 % de fenilsulfonilacetileno (entrada 3). Este ensayo nos permitió establecer que para obtener el producto de monocicloaddición **70** con un rendimiento aceptable es necesario efectuar una adición secuencial de furano.

Finalmente, se llevó a cabo una cuarta prueba con objeto de desplazar la reacción hacia los cicloaductos "pincer" **71** y **72**. Se trató inicialmente el fenilsulfonilacetileno **B** con 150 equivalentes de furano, añadiéndose progresivamente más furano hasta un total de 600 equivalentes (entrada 4). En primer lugar, se observó la formación de **70** como único producto de reacción. Al aumentar la cantidad de dieno añadido y el tiempo de reacción, se observó la aparición de los cicloaductos **71** y **72**. Finalmente y tras 17 días de reacción, se detectó la total desaparición de **70** aislándose únicamente los "pincer" **71** y **72**. Cabe destacar en este caso, a diferencia de los anteriores (Tabla 2, entradas 1, 2 y 3), la diferente relación en la que se obtienen los cicloaductos "pincer", siendo ligeramente mayoritario el *exo-endo* **71**.

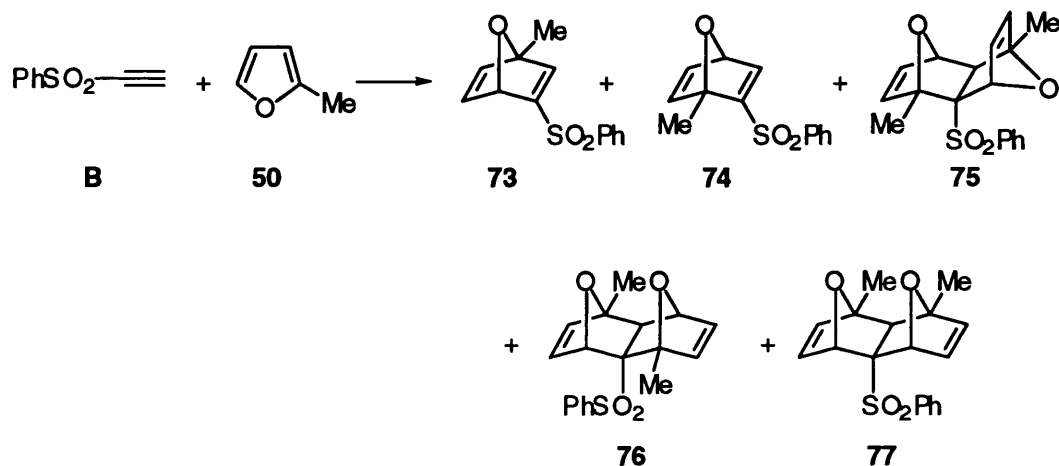
La identificación de los cicloaductos **71** y **72** se llevó a cabo mediante el análisis de los espectros de ^1H RMN. El cicloaducto *exo-endo* **71** presenta cuatro señales en la región correspondiente a los protones unidos a carbono sp^2 , cada una de las cuales integra para un protón y con una multiplicidad de dd, correspondientes a cuatro protones vinílicos no equivalentes. El protón alifático (H-7) aparece como duplete a 3.03 ppm, es decir, presenta un acoplamiento con uno de los protones puente. El cicloaducto **72**, en cambio, presenta un espectro característico de un compuesto simétrico. En la región correspondiente a protones unidos a carbono sp^2 se observan dos dd, cada uno de los cuales integra para dos protones que son, por tanto, equivalentes. Por otro lado, el protón alifático (H-7) aparece como un singlete a 2.07 ppm, no acoplándose en este caso con ninguno de los protones puente. Este resultado nos permite establecer, con vistas a la determinación estructural de nuevos productos de cicloadición en tandem "pincer", que el protón alifático se acopla únicamente con el protón cabeza de puente correspondiente a un puente oxigenado de estereoquímica *endo*.

A continuación, se procedió a estudiar la reacción de cicloadición entre el fenilsulfonilacetileno y diversos derivados de furano sustituidos en C-2.

La cicloadición entre **B** y 8 equivalentes del furano **50** en CH_2Cl_2 permitió aislar, después de cuatro días de reacción, los productos de monocicloadición **73** y **74** como productos mayoritarios junto con un 6 % del cicloaducto "pincer" **75** (Tabla 3, entrada 1).

Tabla 3

**Distribución de los productos obtenidos en la reacción entre el 2-metilfurano
50 y el fenilsulfonilacetileno B**



| Entrada | Relación 50:B | Tiempo de reacción | Rendimientos | | | | |
|---------|------------------|-----------------------|--------------|----|----|----|----|
| | | | (%) | | | | |
| | | | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 |
| 1 | 8 | 4 días | 28 | 25 | 6 | - | - |
| 2 | 38 | 41 días | 12 | 11 | 23 | 27 | 14 |

Con el fin de desplazar la reacción hacia la obtención selectiva de los cicloaductos "pincer", se repitió este ensayo empleando en este caso 38 equivalentes del 2-metilfurano **50**, en CH_2Cl_2 y prolongando el tiempo de reacción hasta 41 días. El resultado obtenido se recoge en la tabla 3 (entrada 2). Es significativo que en este caso se observe la aparición de dos nuevos cicloaductos "pincer" **76** y **77**, siendo los biscicloaductos los productos mayoritarios frente a los de monocicloaddición. Asimismo, se observa que se mantiene la relación entre los dos regioisómeros **73** (12 %) y **74** (11 %).

En este caso, la identificación de los monocicloaductos **73** y **74** fue efectuada fácilmente de acuerdo con la distinta multiplicidad que presenta H-4 en cada cicloaducto en el

espectro de ^1H RMN. Para **73**, H-4 (5.30 ppm) aparece como un duplete, resultante del acoplamiento con un protón vinflico, mientras que en **74** dicho protón aparece como un dd (5.52 ppm) al acoplarse con dos protones vinflicos vecinos.

La asignación estructural de los cicloaductos "pincer" presentó mayor complejidad y requirió un análisis más pormenorizado de los espectros de RMN.

En el espectro ^1H RMN de **75** se observa la aparición de cuatro protones vinflicos no equivalentes, dos protones puente unidos a heteroátomo, así como de un protón alifático singlete (H-7, 2.62 ppm), lo cual indica que no existe acoplamiento de dicho protón con los protones puente unidos a heteroátomo. Para confirmar la estructura propuesta se llevó a cabo un experimento NOE sobre H-7. Se observó la existencia de un efecto NOE del 3 % con un protón vinflico de multiplicidad dd (6.53 ppm) que corresponde a H-9. Este efecto nos permite deducir que se trata de un "pincer" *exo-endo* ya que en un "pincer" *exo-exo* se observaría efecto NOE con dos protones vinflicos. El hecho de que el protón vinflico afectado presente una multiplicidad de dd nos indica que la posición puente vecina no está sustituida. Además se observa un efecto NOE del 6 % con un protón puente de multiplicidad duplete situado a 4.22 ppm que corresponde a H-8. De aquí se deduce que la otra posición vecina a H-7 está sustituida y por lo tanto los dos sustituyentes están en posición *anti*. El hecho de que H-7 presente un efecto NOE del 7 % con uno de los dos grupos metilo y no se observe ningún efecto con el otro grupo metilo nos confirma que éstos se encuentran en disposición *anti*. Finalmente, la multiplicidad singlete de H-7 nos permite establecer que el protón puente vecino con el cual presenta efecto NOE pertenece al puente oxigenado de estereoquímica *exo*, ya que en este caso no existe acoplamiento entre ellos, como se dedujo en el caso de **72**. Todos estos datos permitieron confirmar para **75** la estructura propuesta (Figura 7).

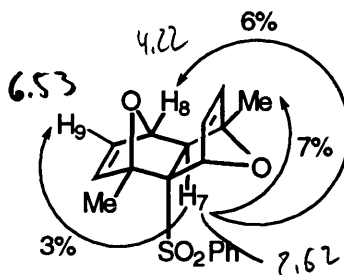


Figura 7

Como $\tau_{7,8} = 0$
tiene que ser el
pincer

Los compuestos **76** y **77** fueron obtenidos como una mezcla inseparable. En el espectro ^1H RMN de la mezcla se observan seis protones vinflicos y tres protones puente unidos a heteroátomo, lo que no se corresponde ni con un cicloaducto "pincer" ni con productos de sucesivas cicloadiciones. De este espectro se deduce que debe tratarse de una mezcla de dos cicloaductos "pincer", uno de los cuales debe ser simétrico (presenta protones equivalentes) y además deben encontrarse en proporción 2:1, siendo el cicloaducto simétrico el producto minoritario. La aparición en los espectros de ^{13}C RMN y DEPT 135 de dos carbonos CH a 65.2 y 67.3 ppm nos permite corroborar que, efectivamente, se trata de una mezcla de dos cicloaductos "pincer". Por otro lado, el protón alifático situado a 1.99 ppm y que integra la mitad que el situado a 1.83 ppm confirma que ambos productos están en proporción 2:1. El compuesto simétrico debe poseer necesariamente una estereoquímica *exo-exo* con los dos sustituyentes en *sin*. Queda sólo determinar si estos sustituyentes se encuentran o no del mismo lado de la molécula que el grupo fenilsulfonilo.

Para determinar la estructura de los cicloaductos de la mezcla se realizó en primer lugar un experimento NOE sobre la señal singlete situada a 1.45 ppm correspondiente a un grupo metilo. No se observó ningún tipo de efecto sobre el resto de los metilos de la mezcla, pero sí presentó un efecto del 7 % con el protón alifático situado a 1.99 ppm, cuya integral es la mitad de la del otro protón alifático de la mezcla (s, 1.83 ppm) y que pertenece, por tanto, al cicloaducto simétrico. Estos datos permitieron deducir que la señal irradiada correspondía a los dos metilos equivalentes del "pincer" simétrico y que dichos metilos se encuentran en *anti* respecto al grupo fenilsulfonilo. Con esto quedó determinada la estructura de **77**. Además, se observó efecto NOE del 7 % con un sistema duplete (6.80 ppm) que correspondería a dos protones equivalentes de **77** (H-4 y H-10). Por irradiación de las señales de la mezcla se pudo concluir finalmente que el sistema de dd a 6.49 ppm (H-5 y H-9) y el sistema duplete a 4.72 ppm (H-6 y H-8) también correspondían a la estructura **77** (Figura 8).

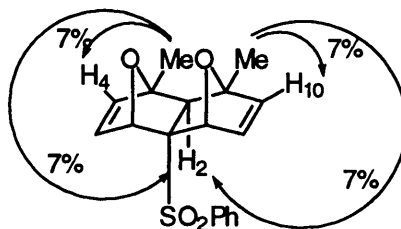


Figura 8

Para establecer la estructura del producto mayoritario de la mezcla se realizó un experimento NOE sobre el protón puente situado a 5.33 ppm. Se observó un efecto del 5 % con una señal correspondiente a uno de los dos grupos metilo no equivalentes situada a 1.95 ppm. Se estableció entonces que los dos sustituyentes se encuentran en disposición relativa *anti*, ya que si se encontraran ambos hacia el mismo lado no presentarían ningún efecto NOE con los protones puente. Además, este dato y el hecho de que el protón alifático correspondiente (1.83 ppm) sea un singlete permitieron concluir que el pincer es *exo-exo* puesto que la única alternativa posible *exo-endo* con sustituyentes en *anti* proporcionaría un protón alifático duplete. De esta forma quedó establecida la estructura de **76**. Finalmente, el efecto del 7 % observado con el sistema dd situado a 6.86 ppm y la ausencia de efecto NOE con el protón alifático hicieron posible la asignación definitiva de todos los protones de **76** (Figura 9).

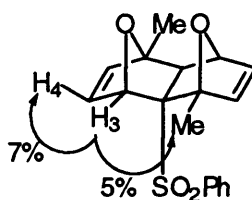
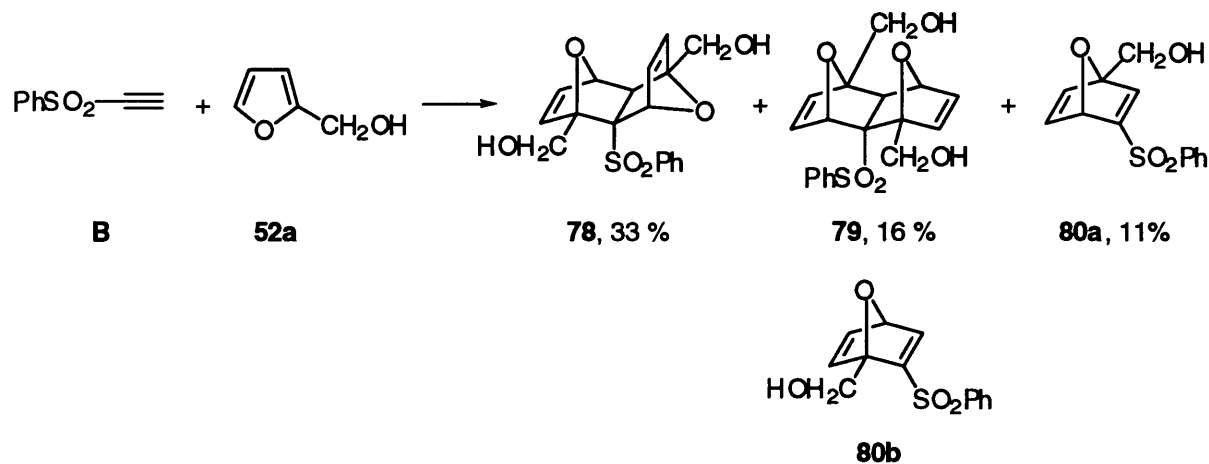


Figura 9

Cuando se hizo reaccionar **B** con el 2-(hidroximetil)furano **52a** (8 equivalentes) en CH_2Cl_2 durante tres días, se obtuvieron mayoritariamente los cicloaductos "pincer" **78** y **79** (49 %) junto a un 11 % del producto de monocicloadición **80a**. Cabe destacar además la regioselectividad del proceso en cuanto a que el producto de monocicloadición **80b** no se observó en ninguna de las condiciones de reacción (Esquema 64).



Esquema 64

Como en el caso de la reacción con furano, el cicloaducto *exo-endo* es mayoritario frente al *exo-exo*. Asimismo, cabe destacar el diferente comportamiento del furano **52a** en este tipo de procesos, ya que los productos de doble cicloadición se obtienen muy mayoritariamente frente al de monocicloadición.

De forma análoga al caso de **73**, la determinación de la estructura de **80a** se llevó a cabo de acuerdo con la multiplicidad que presenta el protón puente unido a heteroátomo (H-4, 5.42 ppm), el cual aparece como duplete ($J = 1.8$ Hz) por acoplamiento con un único protón vinflico. Se puede descartar por tanto que se trate del regioisómero **80b**.

La determinación estructural de **78** se abordó de igual forma que para el "pincer" **75**. El experimento NOE sobre H-7 (s, 2.73 ppm) permitió observar un efecto del 3 % con un protón vinflico de multiplicidad dd situado a 6.54 ppm (H-9), un efecto del 4 % con un protón puente unido a heteroátomo (d, 4.36 ppm) que corresponde a H-8 y un efecto del 4 % con un grupo metileno situado a 3.68 ppm. Efectuando las mismas deducciones que en el caso de **75** se pudo establecer que **78** poseía una estructura análoga. Para confirmarlo se hizo un experimento NOE sobre el grupo metileno situado a 3.68 ppm. En este caso, no se observó ningún efecto sobre el otro grupo metileno de la molécula situado a 4.16 ppm, lo cual confirma que los sustituyentes se encuentran en disposición relativa *anti*. Simplemente se pudo observar un efecto del 4 % con H-7 y del 2 % con H-5 (d, 6.33 ppm) (Figura 10).

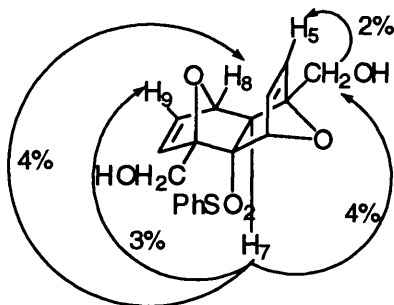


Figura 10

La determinación de la estructura de **79** se llevó a cabo, como en los casos anteriores, mediante técnicas de RMN. El experimento NOE sobre el protón alifático singlete (H-7, 2.03 ppm) permitió observar la existencia de un efecto del 2 % con dos protones vinflicos, uno de los cuales presenta una multiplicidad duplete (H-5, 6.45 ppm) mientras que el otro aparece como dd (H-9, 6.57 ppm). Se deduce, entonces, que la estereoquímica del cicloaducto es *exo-exo* y que los sustituyentes se encuentran en disposición relativa *anti* ya que uno de estos protones vinflicos es un duplete (H-5) y, por tanto, la posición puente vecina está ocupada. Por el contrario, el protón vinflico dd (H-9) debe tener un protón puente vecino con el cual se acopla. Se pudo confirmar esta estructura al observar que H-7 presentaba un efecto del 4 % con un solo protón puente (H-8, 4.86 ppm) al estar la otra posición puente vecina sustituida (Figura 11).

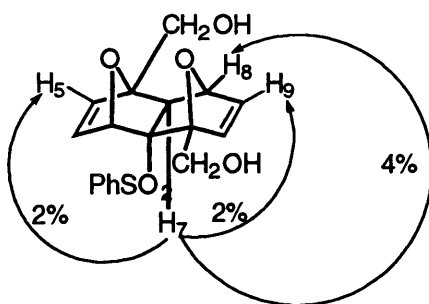
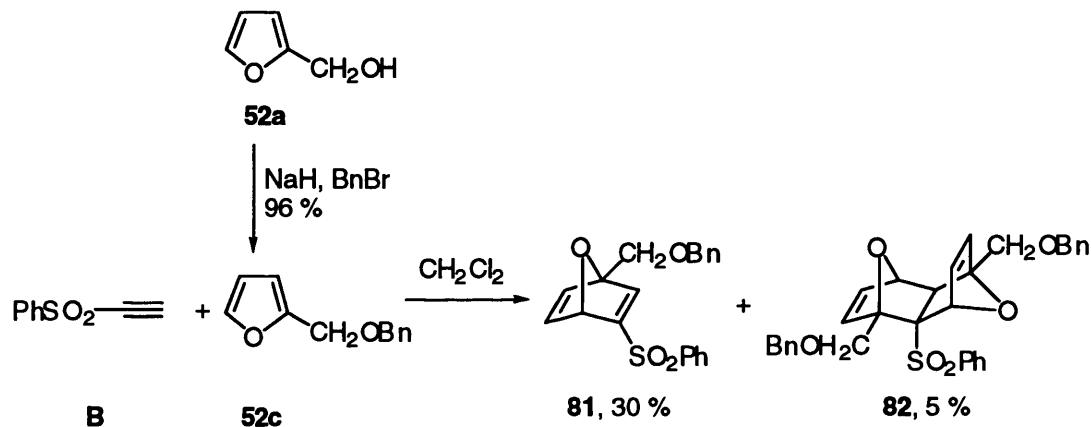


Figura 11

Cabe destacar que en el caso del "pincer" *exo-endo* **78** se observa un efecto NOE apreciable entre H-7 y el grupo metileno vecino que se encuentra situado en un puente

oxigenado de estereoquímica *endo*. Por el contrario, para el "pincer" *exo-exo* **79** el efecto NOE entre H-7 y el grupo metileno vecino que en este caso se sitúa sobre un puente oxigenado *exo* es inapreciable.

⊗ Con el objeto de estudiar el efecto estérico de un grupo voluminoso en C-2 del furano, se llevó a cabo la reacción entre el fenilsulfonilacetileno **B** y el furano **52c**, la cual proporciona un solo producto de monocicloaddición **81** (30 %) y el "pincer" *exo-endo* **82** (5 %), recuperándose un 30 % del producto de partida **B** (Esquema 65).



En este caso, debido probablemente al incremento del volumen estérico del sustituyente, la segunda cicloadición entre **81** y el furano **52c** no se encuentra tan favorecida. Por este motivo, y a diferencia de los casos anteriores, se obtiene un único cicloaducto "pincer" que además resulta el producto minoritario de la reacción.

La estructura de **81** se determinó de acuerdo con las mismas consideraciones que en los casos de **73** y **80a**, al presentar el protón puente unido a heteroátomo (H-4, 5.40 ppm) una multiplicidad duplete.

La determinación de la estructura de **82** fue análoga a la de **75** y **78**. El experimento NOE sobre H-7 (s, 2.89 ppm) proporcionó un efecto del 4 % con un protón vinflico dd situado a 6.59 ppm (H-9), un efecto del 6 % con un protón puente unido a heteroátomo de multiplicidad duplete y situado a 4.34 ppm (H-8) y un efecto del 3 % con un único grupo

metileno. Estos datos confirmaron la estructura propuesta para **82** de igual forma que en los casos anteriores (Figura 12).

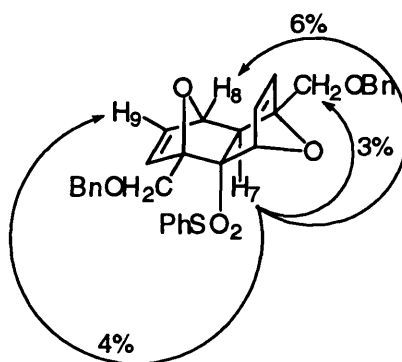
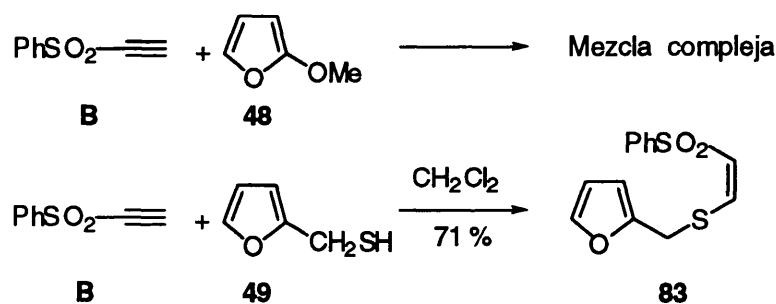


Figura 12

⊗ Otros dienos utilizados en este estudio han sido el 2-metoxifurano **48** y el 2-(mercaptometil)furano **49**.

En el primer caso, los ensayos efectuados no permitieron aislar ningún producto de cicloadición. El mayor grado de activación del furano debido a la presencia del grupo metoxi induce probablemente procesos de polimerización que compiten con la reacción de cicloadición menos favorecida (Esquema 66).

Finalmente, la reacción entre el fenilsulfonilacetileno **B** y el furano **49** condujo al compuesto **83**, resultante de la adición Michael del tiol sobre el sistema α,β -insaturado del fenilsulfonilacetileno. Así, en la reacción de **B** con 5 equivalentes de **49** en CH_2Cl_2 durante cuatro días se aisló **83** como un único producto de reacción con un rendimiento del 71 %, sin observarse trazas de posibles productos de cicloadición y recuperándose un 24 % de **B** (Esquema 66).



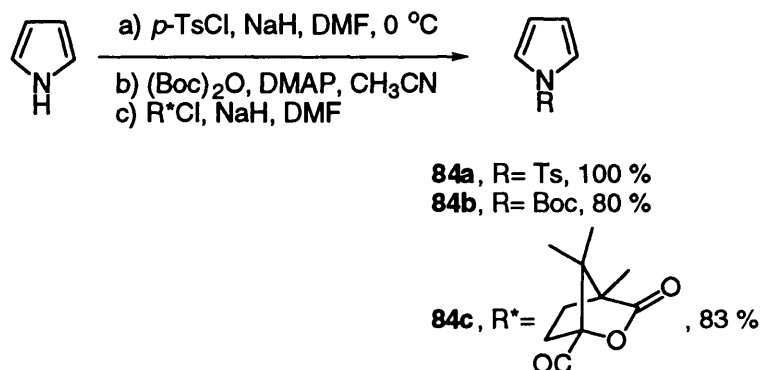
Esquema 66

En resumen, estos resultados nos permiten concluir que es posible la obtención selectiva de los monocicloadductos frente a los cicloadductos "pincer" y viceversa. Este control está basado en la relación dieno:dienófilo, el tiempo de reacción y la adición secuencial del dieno. En el caso del 2-(hidroximetil)furano **52a** hay que señalar que la obtención selectiva del monocicloadducto viene dificultada por la mayor reactividad del mismo como dieno. Además, en cuanto a los productos de monocicloaddición, cabe destacar la total regioselectividad observada en el caso de los derivados hidroxílicos proporcionando únicamente el regioisómero que sitúa el sustituyente del dieno en la posición más alejada del grupo fenilsulfonilo. Esta regioselectividad no se da en el caso del 2-metilfurano **50**, que proporciona los dos regioisómeros en una relación próxima a 1:1.

La obtención selectiva de los cicloadductos "pincer" se consigue en todos los casos aumentando el tiempo de reacción y la cantidad de dieno, en función de la reactividad de éste. Hay que exceptuar el caso del 2-(benciloximetil)furano **52c** en el que, probablemente por razones de tipo estérico, se encuentra muy desfavorecida la segunda cicloaddición. Los "pincer" *exo-endo* y *exo-exo* con disposición relativa *anti* de los sustituyentes han sido los dioxatetraciclos obtenidos en todos los casos, salvo en el caso de **52c** mencionado anteriormente. Se ha observado que, en general, el "pincer" *exo-endo* predomina sobre el de estereoquímica *exo-exo*, excepto en el caso del 2-metilfurano **50** en el que ambos se aislaron en proporciones parecidas. Además, en esta reacción fue obtenido un nuevo "pincer" no observado con los demás dienos. Este resultado permite especular sobre la posibilidad de obtener otros cicloadductos "pincer", menos favorecidos estérica y/o electrónicamente, modificando las condiciones de reacción.

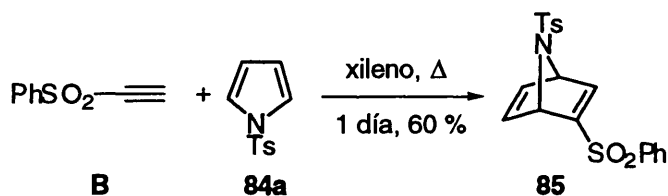
La reactividad de derivados pirrólicos frente al fenilsulfonilacetileno en cicloaddiciones Diels-Alder ha sido objeto también de consideración. Los derivados pirrólicos utilizados a este efecto han sido el *N-p*-toluensulfonilpirrol **84a**, el *N-t*-butoxicarbonilpirrol **84b** y el *N*-[(1*S*)-canfanoil]pirrol **84c**. Este último fue preparado con objeto de inducir diastereoselección en la reacción Diels-Alder para así acceder a los productos finales en forma enantioméricamente pura.

El derivado **84a** se obtuvo cuantitativamente a partir del pirrol por tratamiento del mismo con cloruro de *p*-toluensulfonilo y NaH en DMF a 0 °C.⁷⁴ Para obtener el segundo derivado se trató el pirrol con (Boc)₂O y DMAP en CH₃CN.⁷⁵ La reacción permitió aislar **84b** con un 80 % de rendimiento. Por último, **84c** se obtuvo de la reacción del cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoilo con pirrol y NaH en DMF con un rendimiento del 83 % (Esquema 67).



Esquema 67

La reacción entre el derivado **84a** y el fenilsulfonilacetileno **B** proporcionó únicamente el cicloaducto sencillo **85** con un rendimiento del 60 %. La reacción transcurrió empleando 5 equivalentes de fenilsulfonilacetileno, recuperándose un 33 % del producto de partida **84a** (Esquema 68).



Esquema 68

En ningún caso se ha observado la aparición de cicloaductos "pincer" u otros productos de doble cicloadición, aún aumentando el tiempo de reacción o añadiendo mayores cantidades de reactivo.

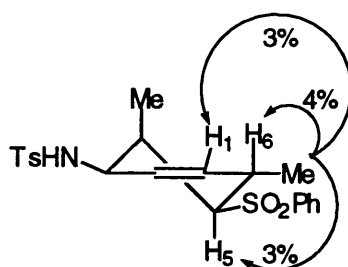
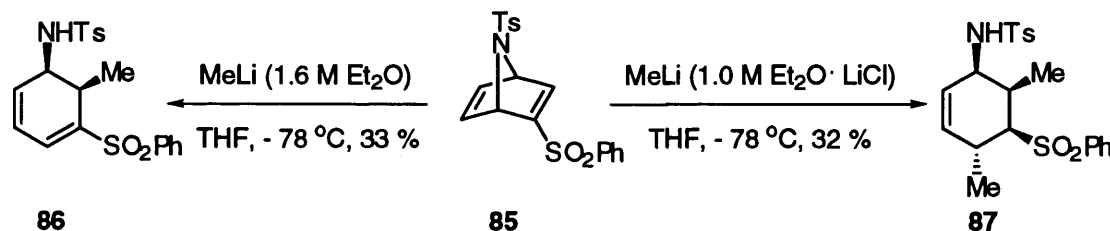
⁷⁴ J. Rokach, P. Hamel, M. Kakushima, G. M. Smith. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4901-4904.

⁷⁵ L. Grehn, V. Ragnarsson. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 296-301.

Para los derivados **84b** y **84c** no se han obtenido, en las mismas condiciones de reacción, los productos de cicloadición correspondientes. Con el fin de completar este estudio, en nuestro grupo de trabajo se están realizando actualmente estos ensayos de cicloadición en presencia de ácidos de Lewis y en condiciones de alta presión.

Finalmente, en este trabajo se ha realizado también el estudio de las reacciones de apertura llevadas a cabo sobre alguno de los cicloaductos descritos anteriormente. Dichas reacciones de apertura se basan en la capacidad electroattractora del grupo fenilsulfonilo introducido en la molécula para inducir la apertura de sistemas 7-aza- y 7-oxanorbornénicos vía adición de Michael seguida de β -eliminación.

La reacción del cicloaducto **85** con MeLi (1.6 M Et₂O) condujo al producto de apertura **86** con un rendimiento del 33 %. Sin embargo, al tratar **85** con MeLi (1.0 M) estabilizado con LiCl el producto que se obtuvo, con un rendimiento del 32 %, fue **87**. Este producto es el resultado de una reacción de apertura seguida de una segunda adición de Michael del nucleófilo sobre la sulfona vinílica formada (Esquema 69).



Esquema 69

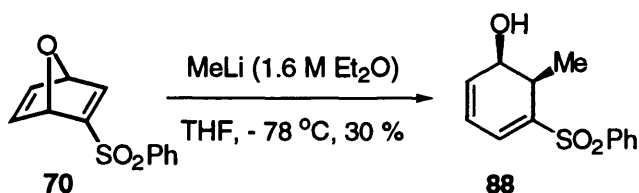
La confirmación de la estructura de **86** se llevó a cabo de acuerdo con el espectro de ¹H RMN, donde aparecen 3 protones vinílicos (5.83, 6.23 y 7.06 ppm) uno de ellos característico de una vinilsulfona (7.06 ppm) y, además, por aparición de un metilo con multiplicidad duplete

(0.95 ppm, $J = 7.4$ Hz). Por otra parte, la estructura de **87** se confirmó debido a la aparición de dos protones vinflicos en el espectro de ^1H RMN (5.26 y 5.63 ppm), así como de dos grupos metilo, con multiplicidad duplete (1.01 y 1.17 ppm). La estereoquímica del metilo unido a C-6 se confirmó mediante experimento NOE por irradiación de dicho metilo (Esquema 69). Así, se pudo observar un aumento de intensidad del 3 % de la señal correspondiente a H-5, lo que indica que el metilo unido a C-6 se encuentran en posición *sin* respecto de H-5. Asimismo, no se observó efecto NOE apreciable entre los protones aromáticos del grupo fenilsulfonilo y el grupo metilo, lo que confirma la estereoquímica propuesta para el metilo en C-6 en **87**.

Es importante resaltar la quimioselectividad observada en la reacción en función de la utilización de LiCl como catalizador. Este resultado se puede interpretar de acuerdo con un aumento de la nucleofilia del reactivo por acción de la sal produciéndose un ataque del mismo sobre el sistema de vinilsulfona resultante del producto de apertura.

Cabe destacar en todo caso que es el primer ejemplo de ruptura alquilativa del puente nitrogenado que se ha descrito en sistemas azabicíclicos sencillos, encontrándose sólo un ejemplo similar, posterior al obtenido en nuestro grupo de trabajo, en la apertura de un aza-oxa-tetraciclo llevada a cabo por el grupo de Lautens.⁵⁵

A la vista de los resultados obtenidos, se realizó un ensayo análogo al anterior sobre el cicloaducto **70** con objeto de comprobar si se observaba la misma quimioselectividad. En este caso, sin embargo, sólo se pudo aislar el producto de apertura **88**, empleando tanto MeLi (1.6 M Et₂O) como MeLi (1.0 M Et₂O·LiCl). El mejor resultado se obtuvo empleando tres equivalentes de MeLi (1.6 M Et₂O), aislándose **88** con un rendimiento del 30 % (Esquema 70).



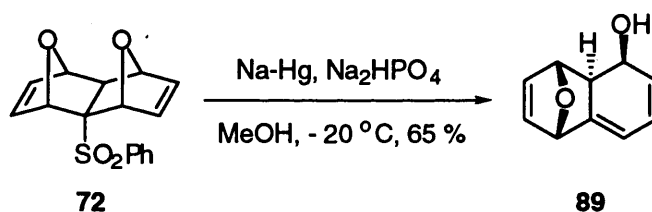
Esquema 70

⁵⁵ M. Lautens, E. Fillion. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 647-656.

La estructura de **88** fue determinada de acuerdo con el espectro de ^1H RMN, por aparición de tres protones vinílicos a diferente desplazamiento químico que en **70** (5.91, 6.05 y 7.00 ppm) y por aparición de un metilo (1.00 ppm) con multiplicidad duplete ($J = 7.0$ Hz).

Por otra parte, se ensayó la apertura del puente oxigenado en los cicloaductos "pincer" **71** y **72**. Éstos fueron tratados en diversas condiciones de reacción, similares a las descritas en la bibliografía,⁵⁵ con reactivos organolíticos (MeLi, *n*-BuLi), pero en ninguno de los casos se obtuvieron los correspondientes productos de apertura. En el caso del "pincer" **71** las reacciones conducían a una mezcla de productos de descomposición, mientras que en el caso de **72** fue posible la recuperación del producto de partida inalterado.

Sin embargo, al someter el cicloaducto **72** a condiciones de desulfonilación con amalgama de Na al 6 % se obtuvo, con un rendimiento del 65 %, el producto **89**, resultante de la β -eliminación de la fenilsulfona con apertura selectiva de uno de los puentes oxigenados (Esquema 71).



Esquema 71

MS

La estructura de **89** se determinó mediante RMN. En el espectro de ^1H RMN, se observó la desaparición de las señales correspondientes a protones aromáticos, de lo que se dedujo que el grupo fenilsulfonilo no permanecía en la molécula. Asimismo, se observó la aparición de cinco nuevos protones vinílicos (5.93, 6.07, 6.14, 6.45 y 6.55 ppm), junto con sólo dos protones unidos a heteroátomo típicos cabeza de puente (5.09 y 5.18 ppm), ambos con multiplicidad singlete.

Cabe destacar la total estereoselectividad del proceso, así como la estabilidad del producto formado, no observándose en ningún caso aromatización del mismo. Además, se trata

⁵⁵ M. Lautens, E. Fillion. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 647-656.

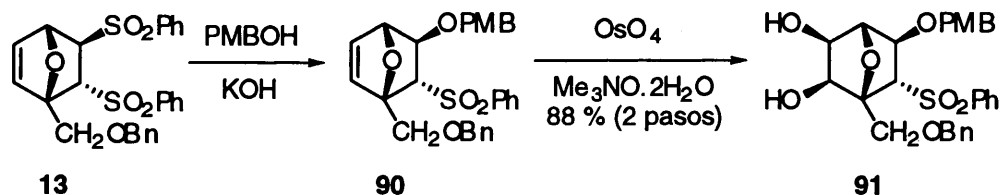
del primer ejemplo de este tipo de apertura en cicloaductos "pincer", ya que los únicos ejemplos descritos hasta el momento consisten en la ruptura alquilativa del puente etéreo.

II.3.3. - Síntesis del 1-(hidroximetil)conduritol C y aproximación sintética a un análogo de la pericosina B.

II.3.3.1. - Aproximación sintética a la β -DL-carbatalopiranososa y síntesis de 1-(hidroximetil)conduritol C.

Debido al excelente resultado obtenido para la cicloadición de A con 2-(benciloximetil)furano **52c**, se pensó en la aplicación sintética del cicloaducto **13** para la obtención de la β -DL-carbatalopiranososa y del 1-(hidroximetil)conduritol C, de acuerdo con el esquema retrosintético previamente propuesto (ver pág. 39).

Así, en primer lugar, se procedió a la sustitución de la sulfona en posición *exo* por el grupo *p*-metoxibenciloxi⁷⁶, obteniéndose **90** el cual fue utilizado en la siguiente reacción (bishidroxilación con OsO_4) sin necesidad de purificación, dando lugar al diol *exo* **91** (Esquema 72).

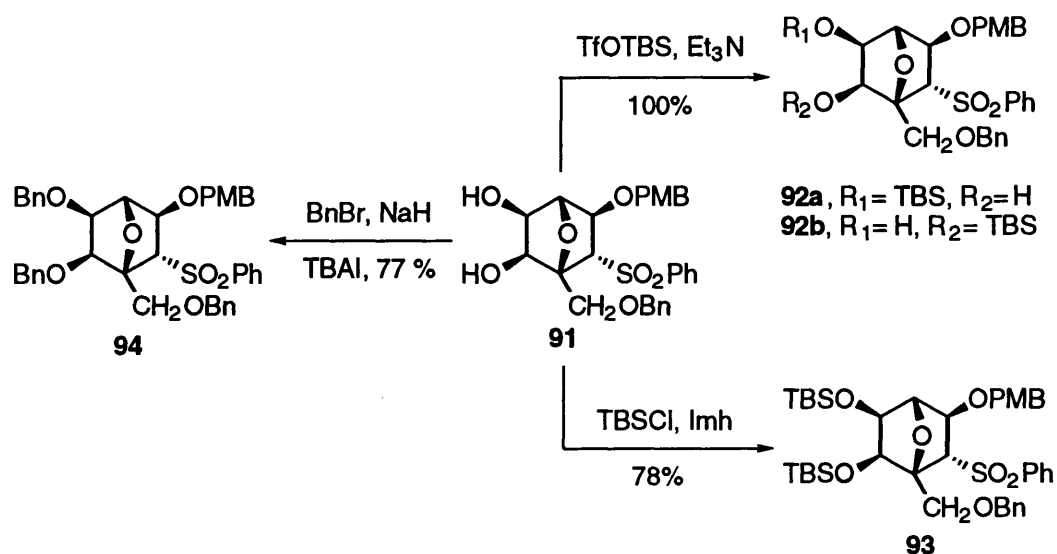


Esquema 72

A continuación, resultó necesaria la protección de los grupos hidroxilo libres. El intento de protección del diol como dimetilacetal no resultó positivo debido a la pérdida del grupo protector en el proceso de purificación, pese al empleo de gel de sílice desactivada. Posteriormente se ensayó la protección como sililderivado. Cuando se emplearon Et_3N como base y TfOTBS como electrófilo se obtuvieron los compuestos monoprottegidos **92a** y **92b**, en proporciones 9:1 respectivamente, con un rendimiento global del 100%. En cambio, cuando se utilizaron 6 equivalentes de TBSCl e imidazol como base, se obtuvo el compuesto disililado **93**

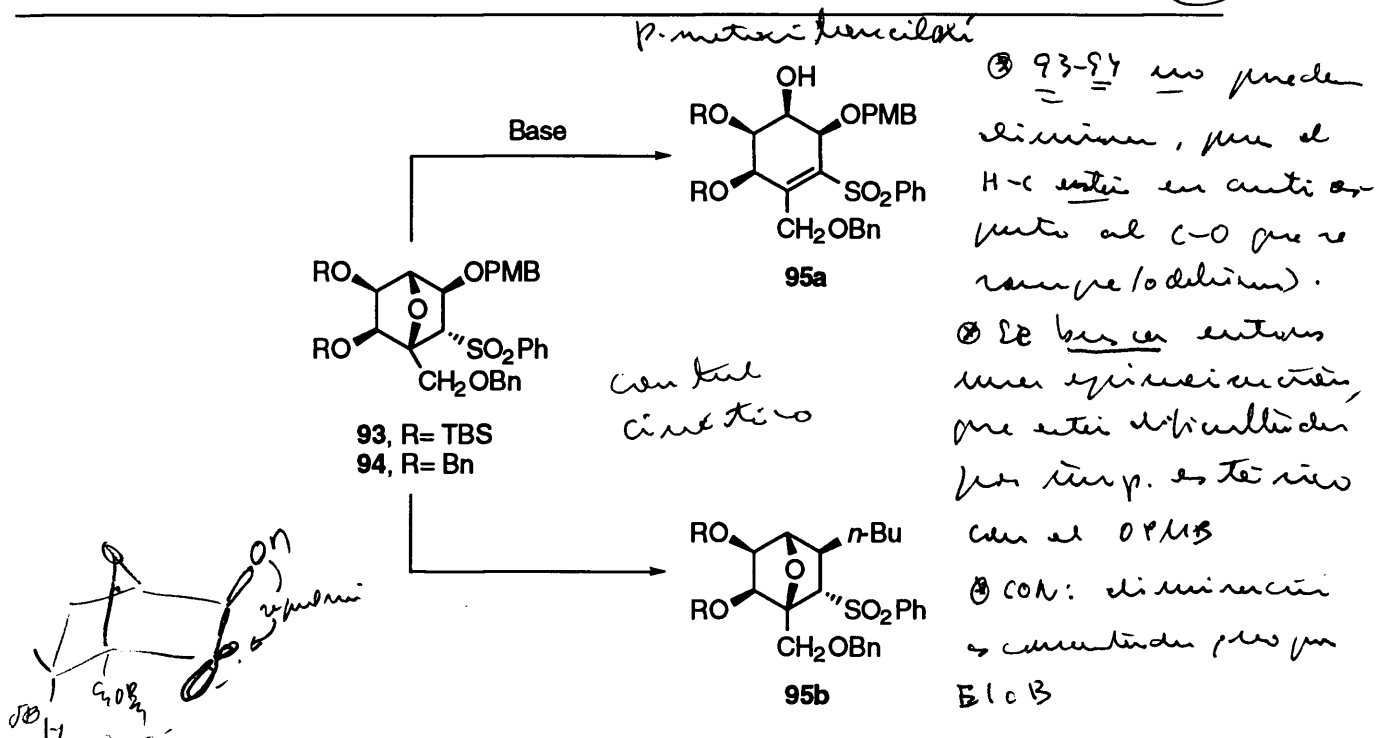
⁷⁶ S. Mirsadeghi, B. Rickborn. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4340-4345.

con un 78% de rendimiento. Finalmente, en la reacción de bencilación se llegó al producto dibencilado **94** con un 77% de rendimiento (Esquema 73).



Esquema 73

A continuación se procedió a la apertura del puente oxigenado, tanto en la sulfona **93** como en la **94**. En primer lugar se ensayaron las condiciones básicas, ya empleadas en nuestro grupo de trabajo, que consisten en la desprotonación en posición α respecto a la sulfona y posterior β -eliminación del puente oxigenado, con lo que se llegaría a **95a**, precursor del carba-azúcar deseado, según el esquema retrosintético planteado en el punto II.2 (pág. 39) (Esquema 74).



Esquema 74

En el caso de la sulfona **93**, se empleó *n*-BuLi como base, tolueno o THF como disolventes y temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, ya que eran las condiciones que mejores resultados habían proporcionado en nuestro grupo de investigación para ejemplos similares (véase tabla 4).²³ En estos casos, sólo se recuperó el producto de partida inalterado y se observaron productos de tipo **95b** (Esquema 74) formados por eliminación del grupo PMBO, con posterior adición de *n*-Bu a la vinilsulfona formada. La adición de ácidos de Lewis como TiCl_4 o $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, o el uso de aditivos como el TMEDA no mejoró los resultados descritos en las condiciones anteriores. Asimismo, la utilización de mezclas de disolventes, como $\text{PhMe}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 con el fin de aumentar la solubilidad del producto de partida, no condujo a resultados positivos (Tabla 4).

Por último, se llevó a cabo el cambio de base, utilizándose *s*-BuLi o LDA, recuperándose en ambos casos el producto de partida.

Por otra parte, se ensayaron algunas de estas condiciones sobre el sustrato **94**. De esta forma, cuando se empleó *n*-BuLi como base, con o sin TiCl_4 como ácido de Lewis y una mezcla de $\text{PhMe}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1 ó THF como disolventes, se recuperó el producto de partida y se detectó producto de eliminación del grupo PMBO para dar lugar a la vinilsulfona

²³ J. L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet. *Tetrahedron: Asym.* 1996, 7, 3535-3544.

correspondiente. Asimismo, el empleo de otras bases como el *t*-BuOK (más impedida estéricamente) y CH₃SOCH₂Li condujo a la obtención del producto de eliminación del PMBO y a la recuperación del producto de partida, respectivamente (Tabla 4).

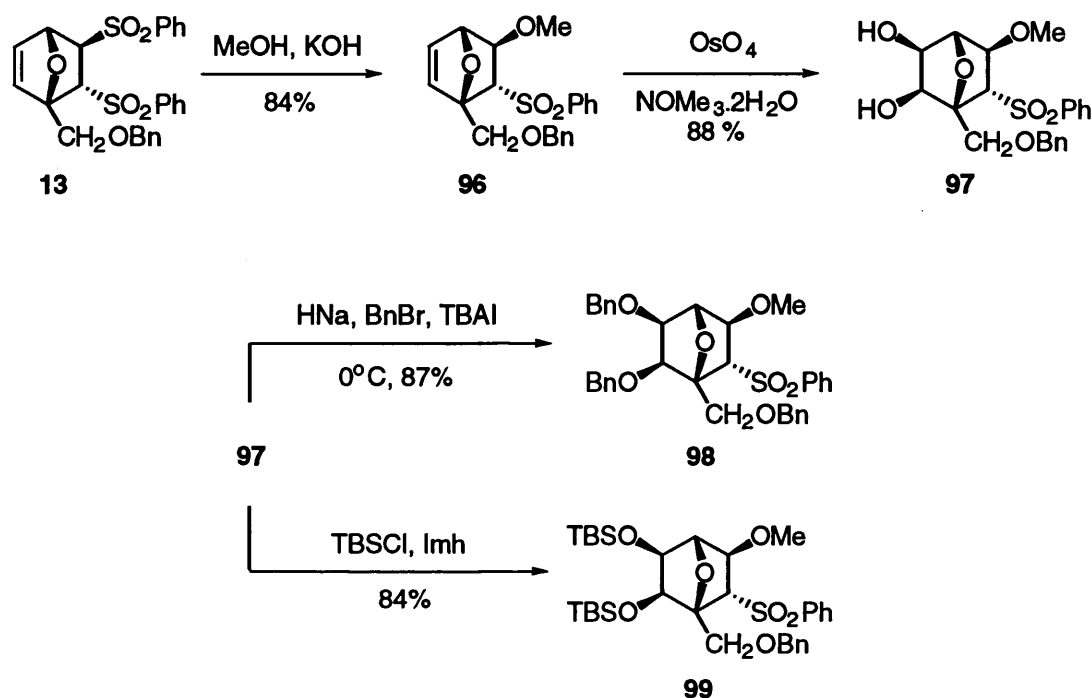
Debido a la baja solubilidad de este producto no se llevaron a cabo más ensayos de apertura sobre este sustrato.

Tabla 4
Ensayos de apertura en medio básico sobre los sustratos 93 y 94

| Sustrato | Condiciones |
|----------|--|
| 93 | <i>n</i> -BuLi, PhMe, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, TiCl ₄ , PhMe, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, BF ₃ ·OEt ₂ , PhMe, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, TMEDA, PhMe, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, TiCl ₄ , PhMe:CH ₂ Cl ₂ 1:1, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, TMEDA, PhMe:CH ₂ Cl ₂ 1:1, -78 °C |
| | <i>s</i> -BuLi, PhMe, -78 °C |
| 94 | LDA, THF, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C |
| | <i>n</i> -BuLi, TiCl ₄ , PhMe:CH ₂ Cl ₂ 1:1, -78 °C |
| | <i>t</i> -BuOK, THF, 0 °C |
| | CH ₃ SOCH ₂ Li, THF, rt |
| | DBU, CH ₂ Cl ₂ , rt |

A la vista de los resultados obtenidos en estos compuestos, se optó por cambiar el grupo *p*-metoxibenciloxi por el metoxi. De esta forma, se sustituyó en 13 la sulfona en posición *exo* por un grupo metoxi llegándose a los sustratos 98 y 99 de forma análoga a la ruta

anteriormente descrita, tras bishidroxilación del doble enlace y protección del diol formado como bencil- y sililderivados (Esquema 75).



Esquema 75

Para la apertura del puente etéreo sobre el sustrato **98** se utilizó *n*-BuLi como base, TiCl₄ como ácido de Lewis y THF o PhMe:CH₂Cl₂ 1:1 como disolventes. En ambos casos, se observó preferentemente la β eliminación del grupo metoxi frente a la del puente oxigenado.

No Una de las causas por las cuales no se obtenía el producto deseado podría ser la baja solubilidad de este sustrato en tolueno, disolvente que, según se ha demostrado en nuestro grupo de trabajo, favorece los procesos de apertura. Por ello, se realizaron nuevos ensayos sobre el sustrato **99**, ya soluble en dicho disolvente. No obstante, el uso de *n*-BuLi como base, solo o en presencia de un ácido de Lewis como TiCl₄ o BF₃·OEt₂, dio lugar a productos de descomposición y a la recuperación de pequeñas cantidades de producto de partida (Tabla 5).

p. 71

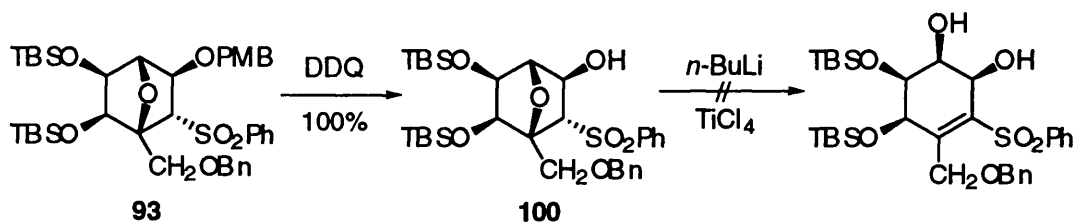
Tabla 5

Ensayos de apertura en medio básico sobre los sustratos 98 y 99

| Sustrato | Condiciones |
|----------|---|
| 98 | $n\text{-BuLi}$, TiCl_4 , $\text{PhMe}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ |
| | $n\text{-BuLi}$, TiCl_4 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ |
| | $n\text{-BuLi}$, PhMe, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ |
| 99 | $n\text{-BuLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, PhMe, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ |
| | Et_3N , TfOTBS, PhMe, $0\text{ }^\circ\text{C}$ |

En estos casos se observó que con el grupo metoxi en lugar del *p*-metoxibenciloxi la reacción evolucionaba hacia la eliminación del mismo. Este hecho está, probablemente, favorecido por la posición *exo* de dicho sustituyente.

Por último, se probó la reacción con el alcohol libre. Para ello se procedió a la desprotección selectiva del *p*-metoxibenciléter con DDQ en 93, llegando al alcohol 100 (Esquema 76).



Esquema 76

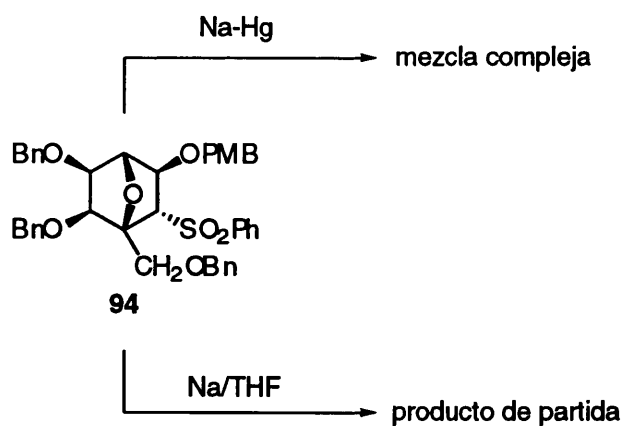
El intento de apertura sobre dicho sustrato se llevó a cabo con $n\text{-BuLi}$ como base y TiCl_4 como ácido de Lewis en una mezcla $\text{PhMe}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1, no obteniéndose resultados positivos. Ello pudo deberse a la baja solubilidad del sustrato en la mezcla de disolventes empleados, siendo necesaria la adición de gran cantidad de CH_2Cl_2 . En cualquier caso, se recuperó producto de partida junto con pequeñas cantidades del producto de eliminación del grupo hidroxilo.

Asimismo, el cambio de disolvente por THF, aumentando así la solubilidad de **100**, tampoco proporcionó el producto de apertura deseado sino que se recuperó el producto de partida inalterado.

En resumen, los ensayos de apertura en medio básico para este tipo de sustratos no han proporcionado resultados positivos debido, posiblemente, a que el carbanión generado en posición α al grupo sulfona presentó mayor tendencia a la β eliminación hacia el grupo alcoxi que hacia el puente etéreo, a pesar de que esto último conduciría a un doble enlace más sustituido.

Por lo tanto y a la vista de los resultados obtenidos en el empleo de medio básico, se eligieron nuevas vías de reacción.

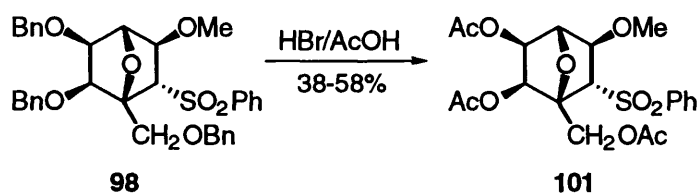
Una de ellas consistió en un intento de eliminación reductora del grupo fenilsulfonilo con apertura del puente oxigenado. Para ello se utilizó Na-Hg (6%), llevándose a cabo la reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sobre el sustrato **94**, tanto en THF como en THF:MeOH 1:1. Ninguno de los dos intentos condujo al producto deseado. Se detectaron productos de desaparición del grupo fenilsulfonilo y del PMBO, así como recuperación del producto de partida. Asimismo, se ensayó la eliminación reductora empleando Na/THF, recuperándose inalterado el producto de partida (Esquema 77).



Esquema 77

Por último, se consideró la utilización de medios ácidos para conseguir la ruptura del enlace etéreo, lo que permitiría el acceso al 1-(hidroximetil)conduritol C, de cuya posterior

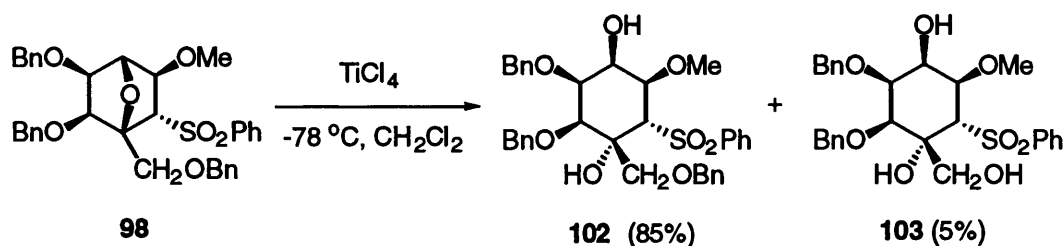
elaboración se obtendría la β -DL-carbatalopiranos. El sustrato escogido fue **98** ya que, *a priori*, parecía ser el más resistente a dicho medio en cuanto a grupos protectores. Cuando se empleó un ácido prótico (HBr/AcOH) la reacción condujo únicamente al producto **101**, resultante de la ruptura de los éteres bencilicos y subsiguiente protección de los hidroxilos como acetilderivados (38% de rendimiento). Tras este resultado se pensó en la posibilidad de obtener el producto de apertura deseado aumentando el tiempo de reacción de forma que, una vez obtenido el producto **101**, éste evolucionara posteriormente con ruptura del puente etéreo. De esta manera, se ensayó la reacción aumentando los equivalentes de reactivo (2.5) así como el tiempo de reacción (2 días), pero únicamente se consiguió una mejora del rendimiento del producto **101** (58%) (Esquema 78).



Esquema 78

⊗ A continuación, se intentó llevar a cabo la apertura empleando ácidos de Lewis, utilizando el mismo sustrato de partida.

Con el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, únicamente se observaron productos de descomposición. Por otra parte, cuando se empleó TiCl_4 (1.0 M PhMe) en CH_2Cl_2 a -78°C durante 4 h., se observó un producto aromático no identificado y trazas del que parecía ser un producto de apertura. Por ello, se llevó a cabo la misma reacción empleando menos equivalentes de TiCl_4 (1.5) y disminuyendo el tiempo de reacción a 15 minutos. De esta forma se accedió al producto de apertura deseado **102** con excelente rendimiento, junto con el producto resultante de la desprotección del grupo bencilo primario **103**. Finalmente, este resultado pudo mejorarse, obteniendo **102** como único producto y con un 88 % de rendimiento si se reducía el tiempo de reacción a 10 minutos (Esquema 79).



Es de destacar que el proceso resulta totalmente regio- y estereoselectivo. Ello puede explicarse debido a la coordinación del ácido de Lewis con el oxígeno puente lo que hace que se genere un defecto de carga en el carbono cuaternario. A continuación, dicho carbono será atacado por el nucleófilo, en la hidrólisis final, por la cara opuesta al oxígeno puente, lo que conduciría finalmente al producto aislado (Figura 13).

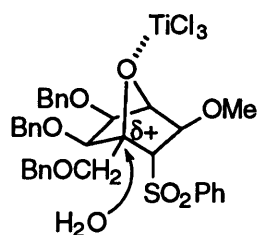


Figura 13

La estereoquímica del producto resultante fue confirmada mediante experimento NOE, de forma que, cuando se irradió H-6, se observó un aumento de intensidad de un 6% en la señal correspondiente al CH₂ que se hallaba unido al C cuaternario. Ello indica que el grupo CH₂OBn se encuentra en *sin* respecto a H-6 ya que, si estuviera en disposición *anti*, la irradiación en H-6 no haría variar la intensidad de la señal correspondiente a dicho CH₂ (Figura 14).

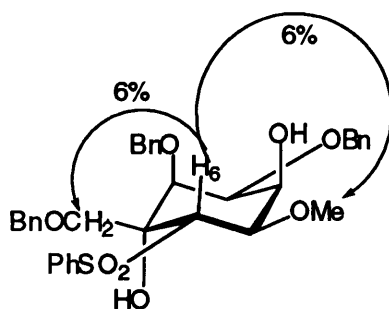
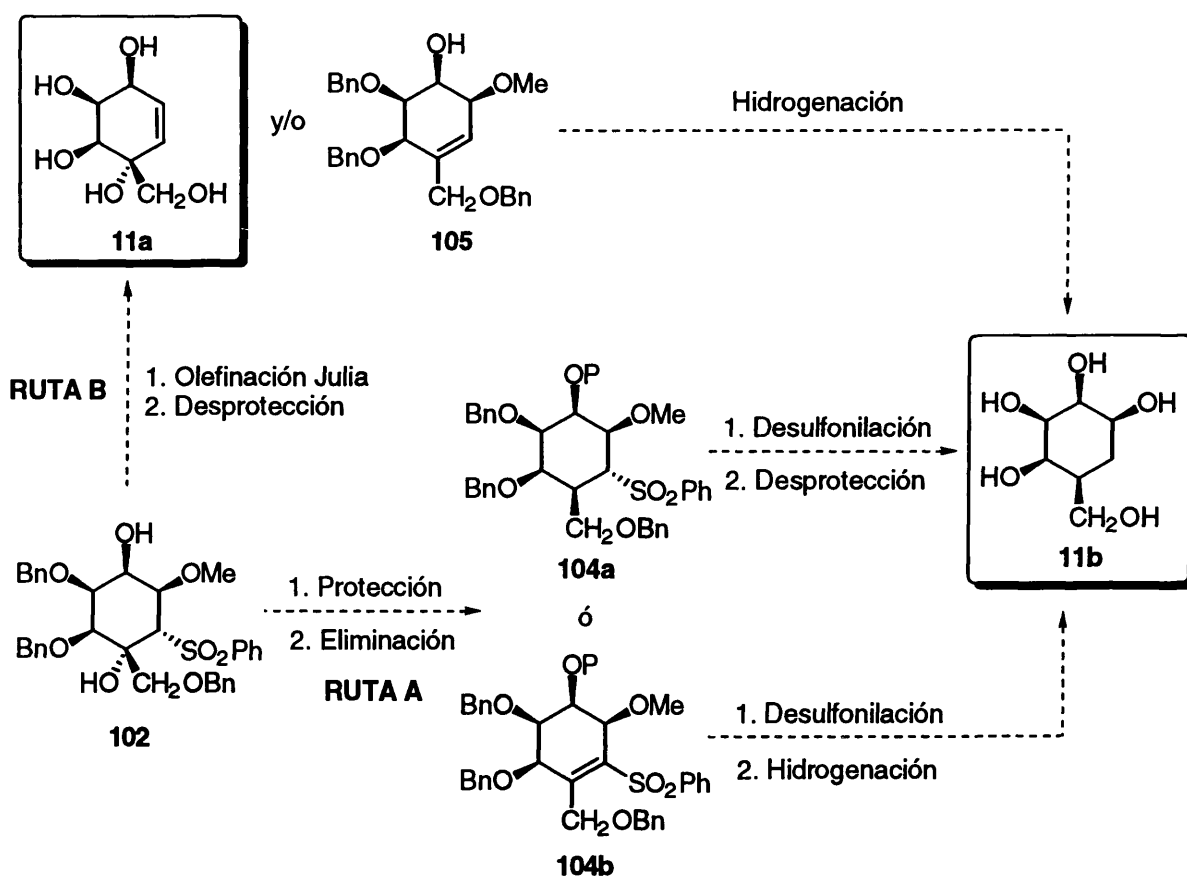


Figura 14

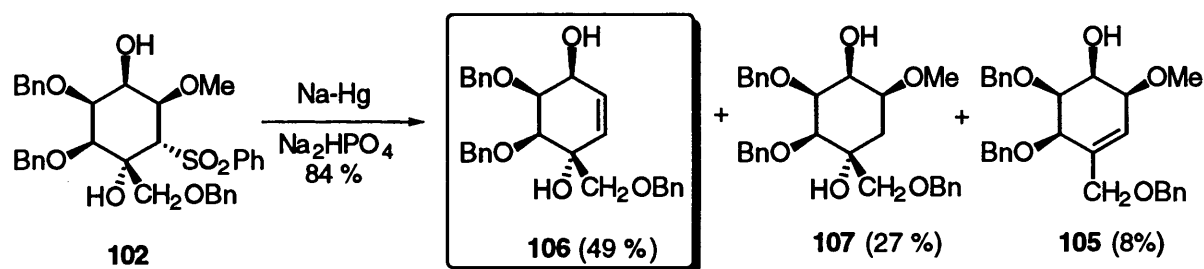
En este punto, se abrían varias alternativas en cuanto a la obtención del carba-azúcar **11b** y del conduritol **11a** (Esquema 80). Procediendo en primer lugar a la eliminación del grupo hidroxilo terciario (ruta A), previa protección del secundario, desulfonilación y finalmente, hidrogenación del doble enlace generado, se obtendría la β -DL-carbatalopiranososa **11b**. En cambio, si se procediera en primer lugar a la olefinación de Julia para β -hidroxisulfonas en disposición relativa *anti*,⁷⁷ podríamos obtener la eliminación simultánea del grupo metoxi y de la sulfona, o menos probable, del hidroxilo terciario y de la sulfona (ruta B). Si se diera el primer caso, se obtendría directamente el conduritol **11a** o si se diera el segundo, sólo restaría la hidrogenación para acceder al carba-azúcar **11b**.



Esquema 80

⁷⁷ M. Julia, J. M. Paris. *Tetrahedron Lett.* 1973, 4833-4836.

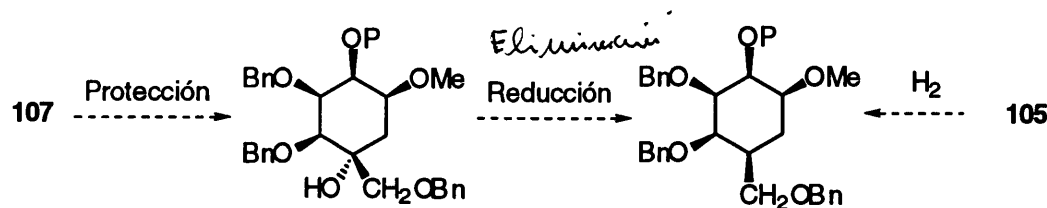
Así, procedimos a ensayar la olefinación de Julia. El tratamiento de **102** con Na-Hg condujo a la mezcla de tres productos: **106**, producto mayoritario resultante de la eliminación simultánea del grupo metoxi y de la sulfona; **107**, resultante de la simple desulfonilación y **105**, el producto de la eliminación simultánea del hidroxilo terciario y de la sulfona (Esquema 81).



Esquema 81

De este modo, se ha realizado la síntesis de un derivado protegido del 1-(hidroximetil)conduiritol C en 6 pasos de reacción, con un rendimiento global del 30 %.

Por otra parte, se abren varias posibilidades para la síntesis de la β -DL-carbatalopiranosita utilizando como precursores los sustratos **105** y **107**, en caso de optimizar su rendimiento. Dichas vías consisten, por un lado, en la hidrogenación del doble enlace en **105**. Por otra parte, se podría realizar la protección selectiva del alcohol secundario en **107** y, a continuación, la eliminación del alcohol terciario (Esquema 82). Por el momento, todos los ensayos realizados en la etapa de desulfonilación, variando la proporción de reactivos así como la temperatura de la misma, no ha conducido a la mejora del rendimiento de **105**. En segundo lugar, se ha ensayado la protección selectiva del alcohol secundario como bencil- y silil éteres o como acetato, tanto en **102** como en **107**, pero en ambos casos se ha recuperado el producto de partida inalterado.



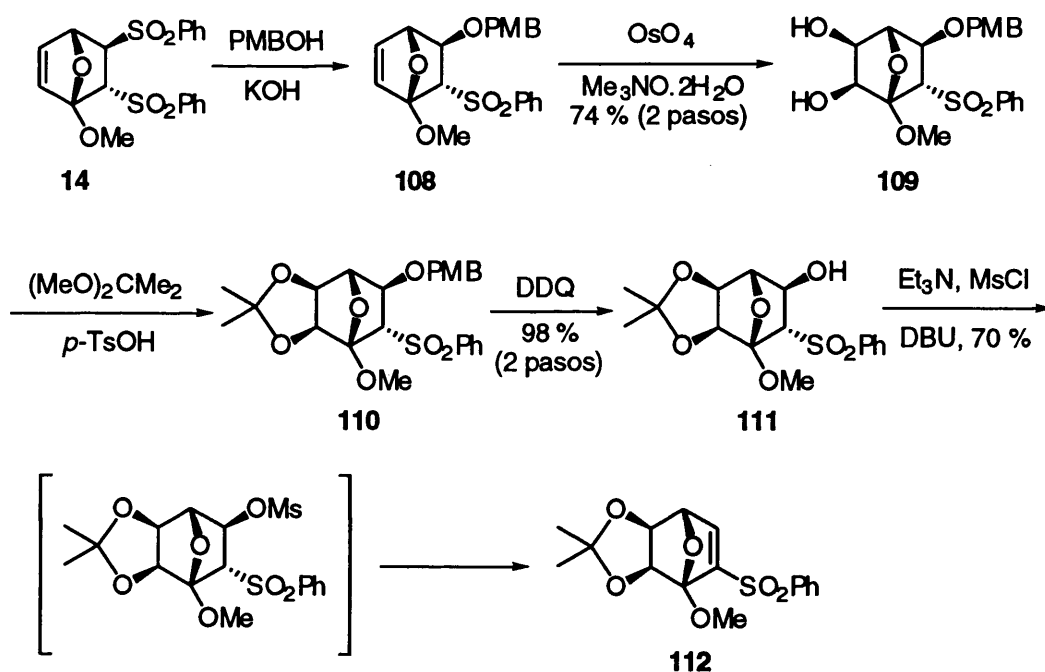
Esquema 82

En la actualidad, se sigue trabajando en nuestro grupo de investigación para optimizar la etapa de desulfonilación y proseguir hasta el final la síntesis proyectada de la β -DL-carbatalopiranosas.

II.3.3.2. - Aproximación sintética a un análogo del antitumoral pericosina B.

Para la obtención del análogo de la pericosina B, se pensó en la utilización del cicloaducto **14**, ya que incorpora desde el primer punto de la síntesis una de las funcionalidades hidroxiladas presentes en la molécula objetivo.

Según el esquema retrosintético planteado (véase pág. 39), la ruta a seguir en sus primeros pasos sería similar a la realizada para la obtención del 1-(hidroximetil)conduiritol C. Así, la sustitución de la sulfona en posición *exo* por un grupo PMBO y posterior bishidroxilación del doble enlace dio lugar a **109**. La protección del diol como dimetilacetal y posterior desprotección del grupo *p*-metoxibenciloxi condujo al alcohol **111**. Finalmente, la eliminación del mismo en medio básico proporcionó la vinilsulfona **112** (Esquema 83).

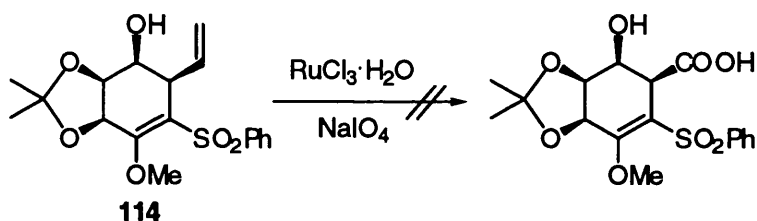


Esquema 83

En este punto, era necesaria la introducción de una funcionalidad carbonada, equivalente sintético del metoxicarbonilo presente en la molécula final. Para ello, se escogió el grupo vinilo para llevar a cabo la apertura alquilativa del puente oxigenado. Así, el tratamiento de la sulfona

alquilativa del puente oxigenado de sistemas 7-oxabíclicos llevada a cabo con magnesianos, sin necesidad de la adición de ácidos de Lewis como catalizadores.

⊗ Por lo tanto, para acceder a la molécula objetivo, nos restaría la oxidación del doble enlace exocíclico y la eliminación de la fenilsulfona. Para ello, en primer lugar, se procedió al ensayo de oxidación directa del doble enlace exocíclico a ácido carboxílico, para lo que se empleó un método bien documentado en la bibliografía: $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CCl}_4:\text{H}_2\text{O}$.⁷⁸ En estas condiciones de reacción sólo se pudieron aislar productos de descomposición junto con cantidades importantes de producto de partida, incluso variando las proporciones de reactivos, el orden de adición de los mismos o el tiempo de reacción (Esquema 85).



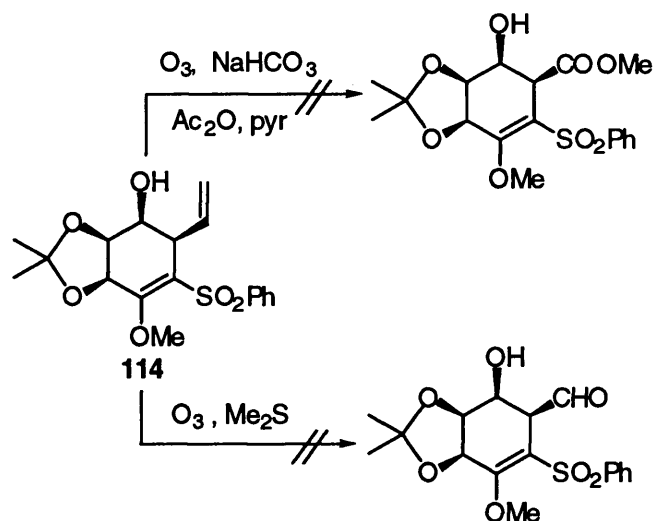
Esquema 85

A la vista de este resultado, se optó por llevar a cabo la ozonólisis selectiva del grupo vinilo exocíclico, aunque *a priori*, dados algunos antecedentes de nuestro grupo de trabajo, esta selectividad no es fácilmente alcanzable.⁷⁹ Así, la ozonólisis de **114** durante 15 minutos y tratamiento bajo las condiciones de Schreiber⁸⁰ para acceder directamente al éster metílico, no dio lugar a resultados positivos, aislándose únicamente productos de descomposición. Asimismo, se probaron las mismas condiciones de reacción, pero realizando el tratamiento con Me_2S , llegando a los mismos resultados que en el caso anterior (Esquema 86).

⁷⁸ H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

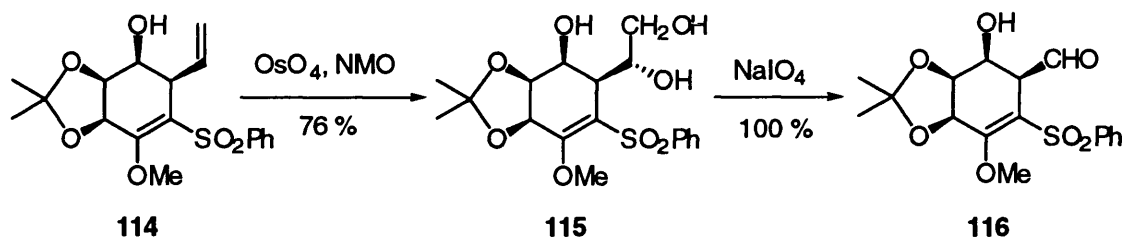
⁷⁹ M. Luisa León Díaz, Tesis Doctoral, resultados sin publicar.

⁸⁰ J. B. Nerenberg, D. T. Hung, P. K. Somers, S. L. Schreiber. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12621-12622.



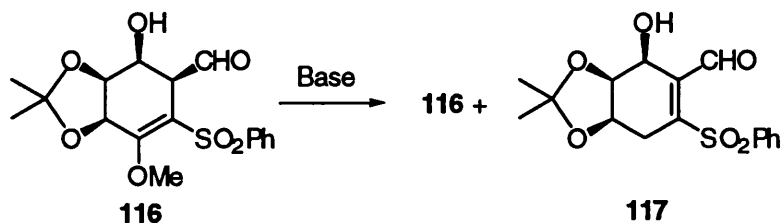
Esquema 86

Llegados a este punto, se optó por la bishidroxilación selectiva del doble enlace exocíclico y ruptura del diol resultante. Estas dos reacciones fueron llevadas a cabo con OsO_4 y NaIO_4 , respectivamente, obteniendo finalmente el aldehído **116** (Esquema 87).



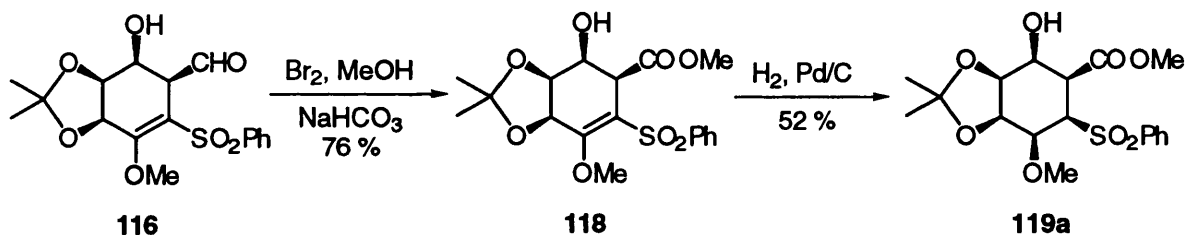
Esquema 87

A continuación, se ensayó la isomerización del doble enlace a la posición conjugada con el grupo carbonílico, empleando para ello medios básicos. Las bases utilizadas fueron *t*-BuOK, *t*-BuLi o NaH, recuperando en todos los casos el producto de partida, junto con un producto resultante de la isomerización del doble enlace con pérdida del grupo metoxi que podría corresponderse con **117**. La estructura de este producto no ha sido confirmada (Esquema 88).



Esquema 88

Debido a estos resultados, se optó como alternativa por la oxidación previa del grupo aldehído a éster. Para ello, se empleó Br_2/MeOH en medio básico.⁸¹ Así, el aldehído **116** fue convertido de forma casi instantánea en el éster metílico **118**. A continuación, la hidrogenación del doble enlace tetrasustituido empleando Pd soportado sobre C como catalizador permitió obtener el derivado ciclohexánico **119a** (Esquema 89).



Esquema 89

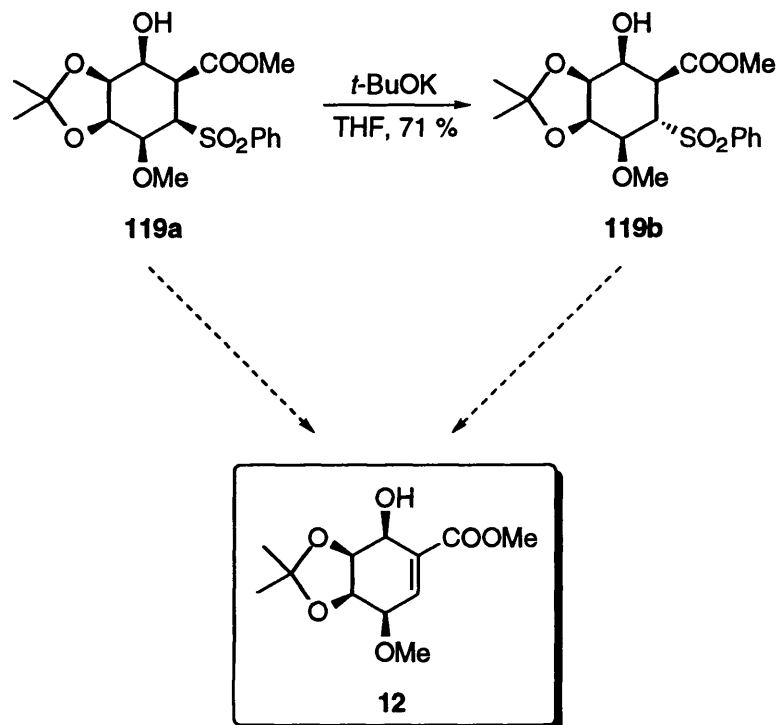
La estereoquímica observada para los dos nuevos centros estereogénicos formados fue la esperada, dado que la cara β se encuentra bloqueada por todos los sustituyentes en **118** y, en particular, por el puente acetónido. Por lo tanto, el H_2 ataca al doble enlace por la cara α . Asimismo, la estereoquímica propuesta está de acuerdo con los datos espectroscópicos observados en el espectro de ^1H RMN (véase parte experimental).

Finalmente, sólo restaba la eliminación del grupo fenilsulfonilo en medio básico. Para ello, se escogió como base el $t\text{-BuOK}$ ya que había dado buen resultado en una reacción similar realizada en esta Memoria (véase esquema 110, pág. 111) (Esquema 90). Sin embargo, aún variando tanto la relación de equivalentes empleada como la temperatura de la reacción, sólo fue posible aislar el producto **119b**, resultante de la apimerización del grupo fenilsulfonilo.

⁸¹ F. W. Lichtenthaler, P. Jarglis, K. Lorenz. *Synthesis* **1988**, 790-792.

a) Schreck
Hansen-Kayl
1985, Vol E-11
p. 1275 ff

b) Paton
los quince de
militar y
nube



Esquema 90

La estructura de **119b** fue determinada de acuerdo con las constantes de acoplamiento entre H-5 y H-6 y H-5 y H-4 en el espectro de ^1H RMN. Así, H-5 aparece como un duplete ($J = 4.8$ Hz) por acoplamiento únicamente con H-6 y no con H-4, lo cual sólo es posible si la estructura correcta es la indicada para **119b**. A la vista del resultado obtenido, se ensayó la eliminación de la sulfona con otras bases como DBU o MeONa . En el primero de los casos, se observó el mismo resultado que cuando se utilizó $t\text{-BuOK}$, y en el segundo de ellos, se recuperó la mayor parte del producto de partida junto con un producto de aromatización no identificado. Este conjunto de resultados podría justificarse debido a que existe una competencia en la desprotonación de los dos protones ácidos presentes en la molécula, estando favorecida, en principio, la desprotonación de H-5.

De este modo, se ha realizado un aproximación sintética muy avanzada al objetivo propuesto. En la actualidad, se sigue trabajando en nuestro grupo con el objeto de obtener el análogo de la pericosina B **12**.

II.4. - CONCLUSIONES.

En una primera parte de este capítulo, se ha realizado una serie de cicloadiciones Diels-Alder entre furanos 2- y 3-sustituidos y 3,4-disustituidos y *E*-1,2-bis-(fenilsulfonil)etileno. En primer lugar, podemos concluir que la reacción se encuentra favorecida para furanos con sustituyentes electrodonadores. En segundo lugar, se ha observado una total regioselectividad para el proceso de cicloadición en el caso de furanos 2-sustituidos, cualquiera que sea el volumen estérico del sustituyente. Por el contrario, cuando la cicloadición se efectúa con furanos 3-sustituidos no se observan resultados regioselectivos. En este caso, se obtienen los dos cicloaductos posibles, en proporciones casi constantes, las cuales no varían cualquiera que sea el volumen estérico del sustituyente.

Los resultados observados permiten concluir que el efecto estérico no es importante para la cicloadición con furanos sustituidos en posición 3, debido a que los sustituyentes se encuentran alejados de la parte más reactiva de la molécula. Por el contrario, para el caso de furanos sustituidos en posición 2, se ha llevado a cabo un estudio de los resultados obtenidos mediante cálculos de mecánica molecular. Éstos han permitido concluir que la regioselectividad observada puede ser explicada como resultado de las repulsiones estéricas entre el sustituyente del furano y el grupo fenilsulfonilo en *cis*, así como de las interacciones favorables de largo alcance con el grupo fenilsulfonilo en *trans* respecto de dicho sustituyente.

En cuanto a las cicloadiciones entre los furanos 2-sustituidos y fenilsulfonilacetileno se puede concluir que es posible obtener los monocicloaductos selectivamente frente a los biscicloaductos, en función de la relación dieno:dienófilo, la adición secuencial de furano y el tiempo de reacción. Asimismo, es de destacar la regioselectividad observada para la obtención de los monocicloaductos, obteniéndose única o muy mayoritariamente el producto que sitúa el sustituyente en la posición más alejada del grupo fenilsulfonilo.

Por otra parte, es posible obtener los aductos "pincer" aumentando tanto el tiempo de reacción como los equivalentes de dieno adicionados. Asimismo, se ha observado que, en

general, los "pincer" de estereoquímica *exo-endo* predominan sobre los *exo-exo*, siendo preferidos los "pincer" en los que los sustituyentes se disponen en disposición relativa *anti*.

Finalmente, se ha realizado la primera apertura alquilativa S_N2' del puente heteroatómico en sistemas 7-azabicyclicos sencillos, lo que no ha sido descrito hasta el momento en la bibliografía. En cuanto a la apertura de los aductos "pincer", ésta se ha llevado a cabo mediante la eliminación reductora del grupo fenilsulfonilo, lo que ha permitido la apertura selectiva de uno de los puentes oxigenados en **72**.

En una segunda parte de este capítulo, se ha sintetizado el 1-(hidroximetil)conduritol C a partir del aducto **13**, el cual ha podido ser funcionalizado adecuadamente de forma totalmente estereoselectiva. Asimismo, se ha comprobado que la apertura del puente oxigenado en **98** empleando medios básicos no es posible, probablemente debido a la disposición relativa *sin* del grupo metoxi respecto del carbani3n formado, lo que hace que compita con la β eliminación del puente etéreo, estando favorecida la eliminación del metoxi. Por el contrario, la apertura se pudo realizar utilizando un medio ácido de Lewis, resultando el proceso totalmente regio- y estereoselectivo. La ruta sintética que ha permitido el acceso al 1-(hidroximetil)conduritol C también podría permitir la síntesis de la β -DL-carbatalopiranososa, lo que actualmente sigue en desarrollo en nuestro grupo de investigación.

Por último, se ha realizado una aproximación sintética avanzada para un análogo del antitumoral pericosina B, partiendo del aducto **14**. En este caso, después de la funcionalización estereoselectiva adecuada en el aducto de partida, la apertura del puente oxigenado se ha realizado mediante adición S_N2' de bromuro de vinilmagnesio, siendo la primera apertura no catalizada de este tipo llevada a cabo en 7-oxanorbornenos.

Asimismo, podemos destacar que por la misma ruta sintética se podrían obtener tanto la pericosina A como la B. La primera de ellas se podría preparar por sustitución directa del grupo hidroxilo libre en **12**, una vez obtenido éste, por Cl con retención de la configuración. La segunda de ellas se podría obtener mediante la adecuada protección y desprotección de los grupos funcionales en la misma ruta sintética.

CAPÍTULO III

III.1. - Antecedentes.

III.1.1. - Importancia biológica de la vitamina D. Aproximaciones sintéticas.

III.1.2. - Síntesis previas de análogos del anillo A de la vitamina D.

III.1.3. - Antecedentes sobre las rancinamicinas.

III.1.4. - Síntesis previas de la 6-desoxicarbatalopiranososa.

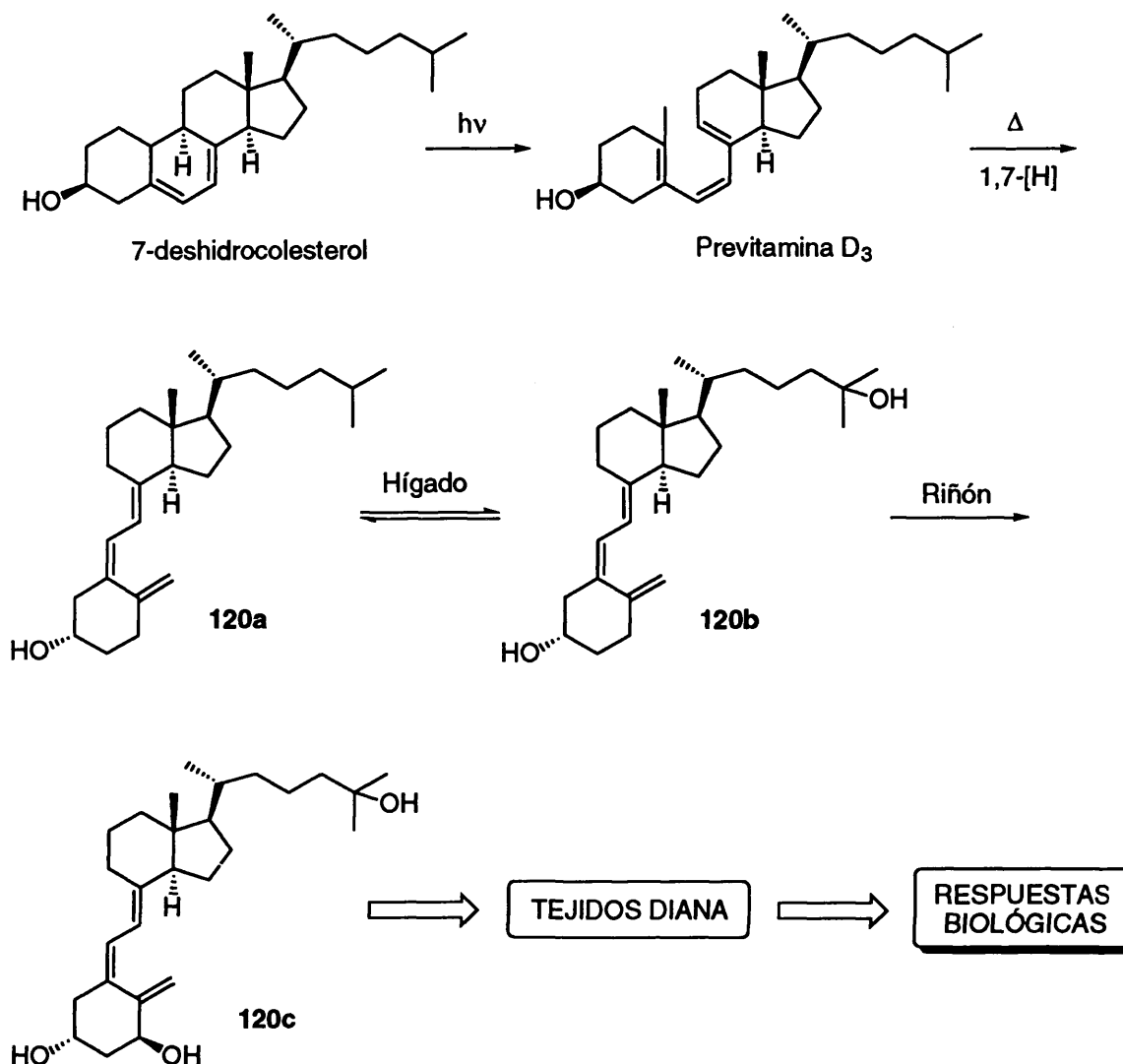
III.2. - Plan de trabajo.

III.3. - Resultados.

III.3.1. - Síntesis de análogos del anillo A de la vitamina D.

III.3.2. - Síntesis de rancinamicinas y de α -DL- y α -D-6-desoxicarbatalopiranososa.

III.4. - Conclusiones.



Esquema 91

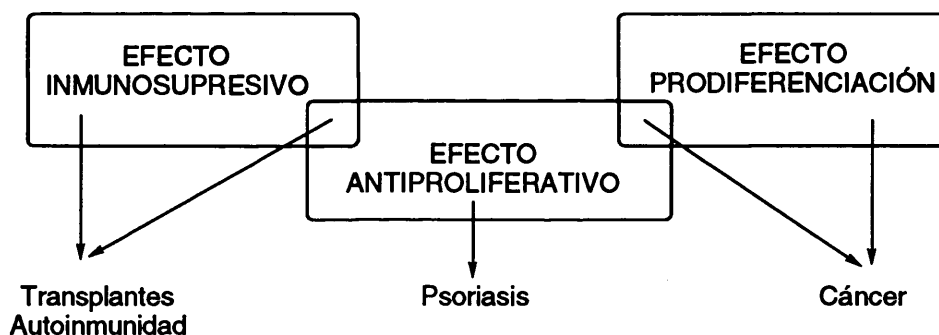
El mecanismo de acción de **120c** en las células diana es similar al de las hormonas esteroídicas clásicas, por lo que también se lo considera como una hormona.⁸⁴ Este mecanismo implica la activación de un receptor específico que media en la transcripción de proteínas fundamentales en la regulación de diferentes procesos biológicos. Los estudios realizados durante los últimos años han confirmado que la hormona es capaz de inducir un amplio número de respuestas biológicas.⁸⁵ Además de la conocida regulación del metabolismo del Ca y del P mediante procesos de absorción de Ca intestinal y resorción de Ca óseo, y del control de la

⁸⁴ M. R. Haussler. *Ann. Rev. Nutr.* 1986, 6, 527-534.

⁸⁵ R. Bouillon, W. H. Okamura, A. W. Norman. *Endocr. Rev.* 1995, 16, 200-257.

secreción de la hormona paratiroidea y de la calcitonina,⁸⁶ podemos destacar su relevancia para el tratamiento de enfermedades hiperproliferantes (cáncer, psoriasis),⁸⁷ su capacidad para inducir la diferenciación celular e inhibir la proliferación de diversos tipos de células (epiteliales, óseas, hematopoyéticas). Se ha demostrado también que la hormona ejerce una notable actividad inmunosupresora, de lo que se deduce una utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y del rechazo secundario al transplante de órganos.⁸⁸ Otros procesos en los que también parece estar implicada la hormona incluyen la regulación de la producción de insulina en el páncreas (diabetes)⁸⁹ y la modulación de las contracciones del miocardio (hipertensión)⁹⁰ (Esquema 92).

Respuestas biológicas asociadas a la 1 α , 25-dihidroxitamina D₃



Esquema 92

Como era de esperar, el descubrimiento de que la hormona es capaz de ejercer un número de respuestas tan interesantes y variadas, ha relanzado las investigaciones en el área con el objeto de poder entender su modo de acción, controlar los distintos efectos biológicos y explotar sus posibilidades terapéuticas. Este tipo de investigaciones han comprendido tanto

⁸⁶ a) A. W. Norman. 1979, "Vitamin D: The Calcium Homeostatic Steroid Hormone". Academic Press, N. Y. pp. 1-490. b) W. R. Weckslar, F. P. Ross, R. S. Mason, S. Posen, A. W. Norman. *Arch. Biochem. Biophys.* 1980, 201, 95-103.

⁸⁷ a) K. Kragballe. "Vitamin D₃ Analogues in Psoriasis-Clinical Use and Mode of Action". B. A. Bernard, B. Schroot Eds. *Molecular Biology to Therapeutics*. Basel Karger, pp. 174-181. b) H. J. Kim, N. Abdelkader, M. Katz, J. A. McLane. *J. Cell. Physiol.* 1992, 151, 579-587. c) T. Kobayashi, K. Hashimoto, K. Yoskikawa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993, 196, 487-493. d) D. D. Bikle, S. Pillai. *Endocr. Rev.* 1993, 14, 3-19.

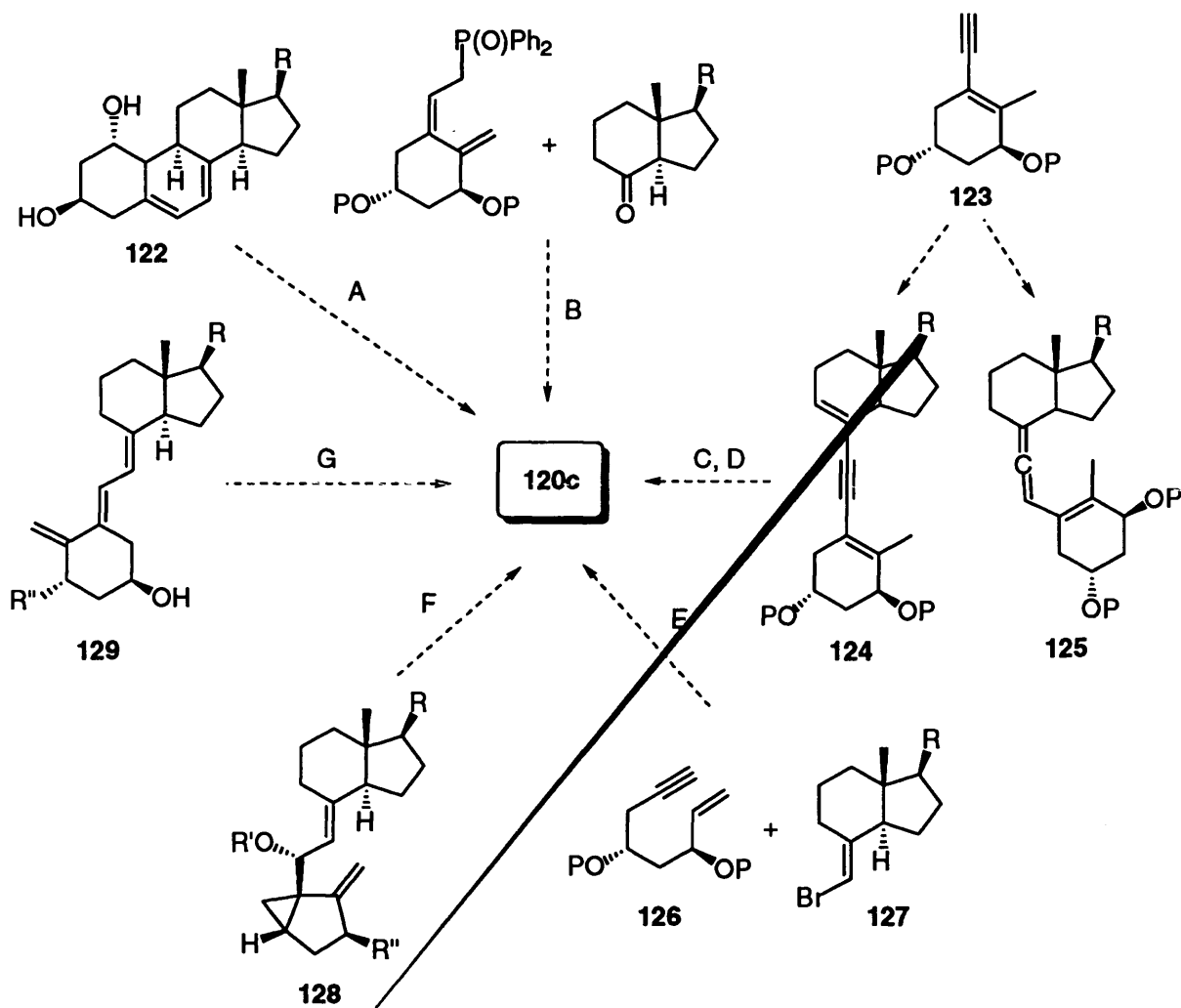
⁸⁸ M. R. Walters. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 719-764.

⁸⁹ H. Ishida, A. W. Norman. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1988, 60, 109-117.

⁹⁰ D. D. Bikle. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 765-796.

estudios de tipo estructural y conformacional⁹¹ como sintético, en cuanto a la preparación eficaz de la propia hormona y de sus derivados. En este último contexto, se hace necesario el desarrollo de rutas sintéticas, flexibles y versátiles, que conlleven un acceso eficaz a estas estructuras. En lo que sigue, se resumen las más significativas.

Algunas de las principales rutas utilizadas en los últimos años para sintetizar la 1 α , 25-dihidroxitamina D₃ **120c** y sus análogos se recogen en el esquema 93 (métodos A-G).⁹²



Esquema 93

⁹¹ a) W. H. Okamura, M. M. Midland, J. A. Palenzuela, J. Plumet. *J. Cell. Biochem.* **1992**, *49*, 10-18. b) W. H. Okamura, M. M. Midland, J. Plumet. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1799-1804.

⁹² a) H. Dai, G. Posner. *Synthesis* **1994**, 1383-1398. b) G. D. Zhu, W. H. Okamura. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877-1952. c) P. Jankowski, S. Marczak, J. Wicha. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12071-12150.

El método A, la aproximación clásica, se basa en la ruta biogénica de la vitamina D e implica la apertura fotoquímica del anillo B en **122**.⁹³ El acoplamiento del óxido de fosfina con la cetona de Grundmann, recogido en B, es probablemente el método más utilizado para obtener diferentes análogos de la vitamina D. En algunos casos, la síntesis del anillo A es tediosa y conlleva un número elevado de pasos. Sin embargo, los grupos de Hoffmann-La Roche, De Clerq y Posner han conseguido mejorarla considerablemente.⁹⁴

A partir de eninos de estructura general **123**, es posible acceder al dienino **124** ó al aleno **125**, los cuales son fácilmente transformados en la vitamina D. Estos métodos (C y D) tienen la ventaja de que la preparación del anillo A resulta mucho más sencilla.⁹⁵

Por otra parte, partiendo de un precursor acíclico **126** y mediante acoplamiento cruzado intramolecular con el bromuro vinílico **127**, se puede acceder directamente al esqueleto de 1α , 25-dihidroxitamina D₃.⁹⁶ Una aproximación convergente es la que resulta del acoplamiento de derivados biciclo[3.1.0]hexano con fragmentos C/D, que proporciona derivados tipo **128**, cuya solvolisis da lugar a la vitamina deseada.⁹⁷ Finalmente, el método G representa una metodología eficaz para isomerizar por vía fotoquímica **129** a la vitamina natural.⁹⁸

⁹³ a) M. Okabe, R. C. Sun, H. Scalona, C. H. Jibilian, S. D. Hutchings. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 767-771. b) H. Ishida, M. Shimizu, K. Yamamoto, Y. Iwasaki, S. Yamada. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1828-1833.

⁹⁴ a) B. Lythgoe, T. A. Moran, M. E. N. Namburidy, S. Ruston, J. Tideswell, P. W. Wright. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3863-3866. b) J. De Schrijver, P. J. De Clercq. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4369-4372. c) S. Hatakeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, M. Nishizawa. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13369-13376. d) G. H. Posner, C. G. Cho, T. E. N. Anjeh, N. Johnson, R. L. Horst, T. Kobayashi, T. Okano, N. Tsugawa. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4617-4628. e) M. Torneiro, Y. Fall, L. Castedo, A. Mouriffo. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6344-6352. f) K. Mikami, A. Osawa, A. Isaka, E. Sawa, M. Shimizu, M. Tarada, N. Kuboreda, K. Nakagawa, N. Tsugawa, T. Okano. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3359-3362. g) L. F. Courtney, M. Lange, M. R. Uskokovic, P. M. Woskulich. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3363-3366.

⁹⁵ a) W. H. Okamura, J. M. Aurrecoechea, R. A. Gibbs, A. W. Norman. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4072-4083. b) J. L. Mascareñas, L. A. Sarandeses, L. Castedo, A. Mouriffo. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3485-3498. c) S. Fernández, M. Ferrero, V. Gotor, W. H. Okamura. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6057-6061. d) Y. Fall, M. Torneiro, L. Castedo, A. Mouriffo. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4703-4714. e) K. A. Parker, A. Dermatakis. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6692-6696.

⁹⁶ a) K. Nagasawa, Y. Zako, H. Ishihara, I. Shimizu. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4937-4940. b) B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845. c) R. M. Moriarty, H. Brumer III. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9265-9268. d) B. A. Achmatowicz, P. Jankowski, J. Wicha. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5589-5592. e) A. M. García, J. L. Mascareñas, L. Castedo, A. Mouriffo. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6353-6358.

⁹⁷ a) P. Q. Huang, K. Sabbe, M. Pottier, M. Vandewalle. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8299-8302. b) S. Z. Zhou, S. Anné, M. Vandewalle. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7637-7640. c) M. Kabat, J. Kiegel, N. Cohen, K. Toth, P. M. Woskulich, M. R. Uskokovic. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 118-124. d) W. Yong, M. Vandewalle. *Synlett* **1996**, 911-912.

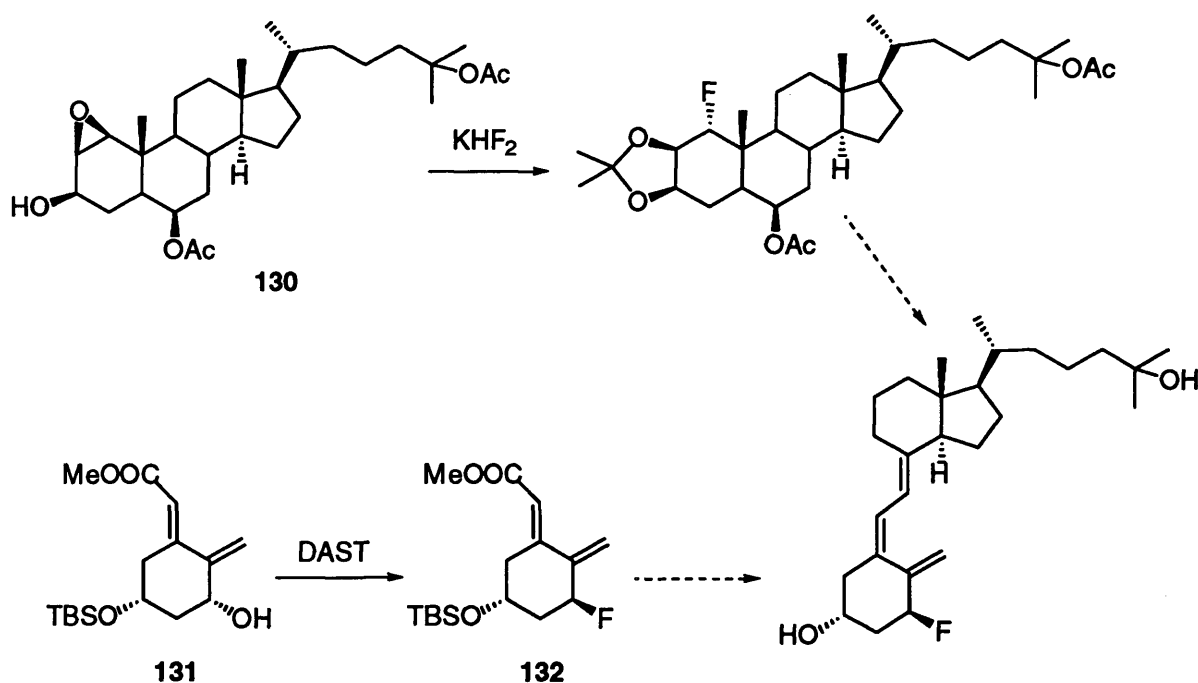
⁹⁸ a) M. J. Calverley. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 739-746. b) M. Okabe, R. C. Sun. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6533-6536. c) K. Schwarz, G. Neef, G. Kirsch, A. Müller-Fahrnow, A. Steinmeyer. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9543-9550. d) P. S. Manchaud, G. P. Yiamikouros, P. S. Belica, P. Madan. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6574-6581.

III.1.2. - Síntesis previas de análogos del anillo A de la vitamina D.

En este apartado, nos centraremos en las estrategias recogidas en la bibliografía hasta el momento para modificar el anillo A. Podemos encontrar en la literatura un número no muy amplio de modificaciones realizadas en dicho anillo, las cuales se pueden dividir en 4 grupos.

a) Modificaciones en C-1.

El epímero 1 β ha sido fácilmente preparado por oxidación del 1 α -OH, seguido de reducción.⁹⁹ Por otra parte, el desplazamiento del tosilato o mesilato derivado del 1 α -OH por un nucleófilo proporciona análogos 1 β -sustituídos (por ejemplo, 1 β -SH).¹⁰⁰ También ha sido preparado el análogo halogenado 1 α -F, bien vía apertura *trans*-diaxial del epóxido **130**, bien vía fluoración estereoespecífica en **131** con total inversión de la configuración (Esquema 94).¹⁰¹



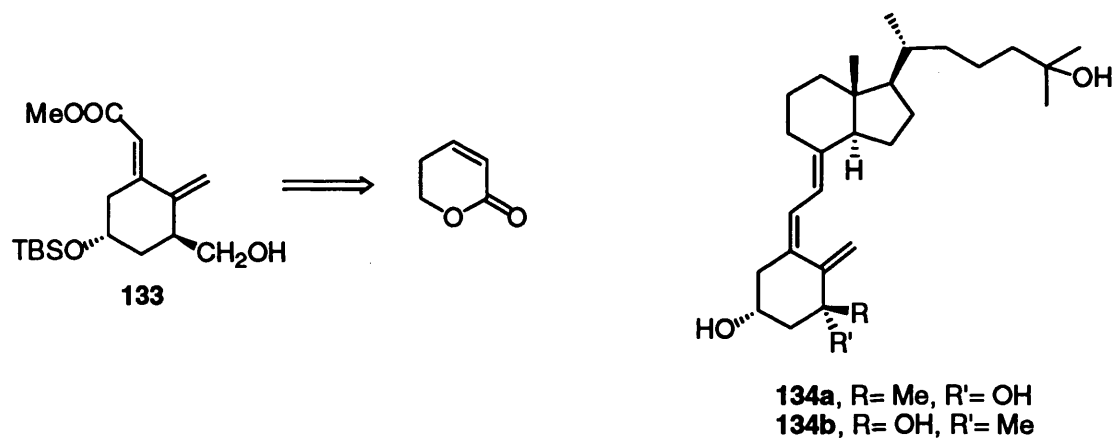
Esquema 94

⁹⁹ M. Sheves, N. Friedman, Y. Mazur. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3597-3599.

¹⁰⁰ B. R. de Costa, S. A. Holick, M. F. Holick. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1989**, 325-326.

¹⁰¹ a) E. Ohshima, S. Takatsuko, N. Ikekawa, H. F. De Luca. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3518-3524. b) S. J. Shivey, I. Kulesha, E. G. Baggiolini, M. R. Uskokovic. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 243-247.

Más recientemente, se ha descrito la síntesis del análogo 1-(hidroximetil) **133**, partiendo de la 2-pirona.¹⁰² Asimismo, han sido preparados los análogos 1-alquilados **134a/b**^{93b} (Esquema 95).



Esquema 95

b) Modificaciones en C-2.

La mayoría de los análogos en C-2 (2 β -F,¹⁰³ 2 α -F,¹⁰⁴ 2 β -OH,¹⁰⁵ 2 β -hidroxialquil¹⁰⁶) han sido preparados por modificación en C-2 en los intermedios esteroides empleados en el método A (Esquema 93).

Por otra parte, el análogo 2 β -OH ha sido obtenido a partir de D-manitol¹⁰⁷ o D-arabinosa^{96c} por acoplamiento intramolecular del yoduro **135** ó del enino **136**.¹⁰⁸ Un procedimiento alternativo para obtener dicho análogo parte del epóxido **137**, mediante

¹⁰² K. Aforinkia, G. H. Posner. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7839-7842.

^{93b} H. Ishida, M. Shimizu, K. Yamamoto, Y. Iwasaki, S. Yamada. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1828-1833.

¹⁰³ J. I. Oshida, M. Morisaki, N. Ikekawa. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1755-1756.

¹⁰⁴ Y. Kobayashi, M. Nazakawa, I. Kumada, T. Taguchi, E. Oshima, N. Ikekawa, Y. Tahaka, H. F. de Luca. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 1568-1572.

¹⁰⁵ C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 1616-1619.

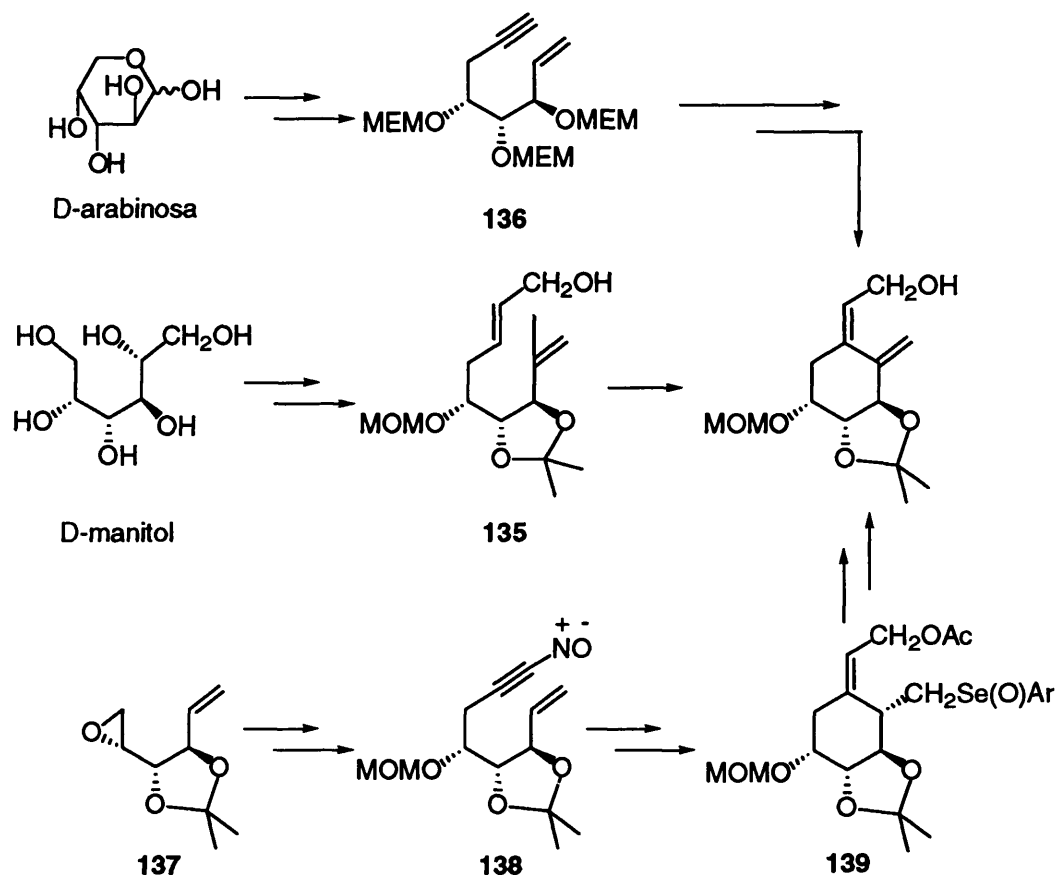
¹⁰⁶ Y. Ono, H. Watanabe, A. Kawase, N. Kubodera. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1523-1526.

¹⁰⁷ a) T. Takahashi, M. Nazakawa. *Synlett* **1993**, 37-39. b) H. Yokoyama, T. Takahashi. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 595-598.

^{96c} R. M. Moriarty, H. Brumer III. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9265-9268.

¹⁰⁸ T. Takahashi, N. Nakazawa, Y. Sakamoto, K. N. Houk. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4075-4078.

cicloaddición [3+2] del óxido de nitrilo **138** y eliminación *sin* del selenóxido **139** como pasos clave (Esquema 96).

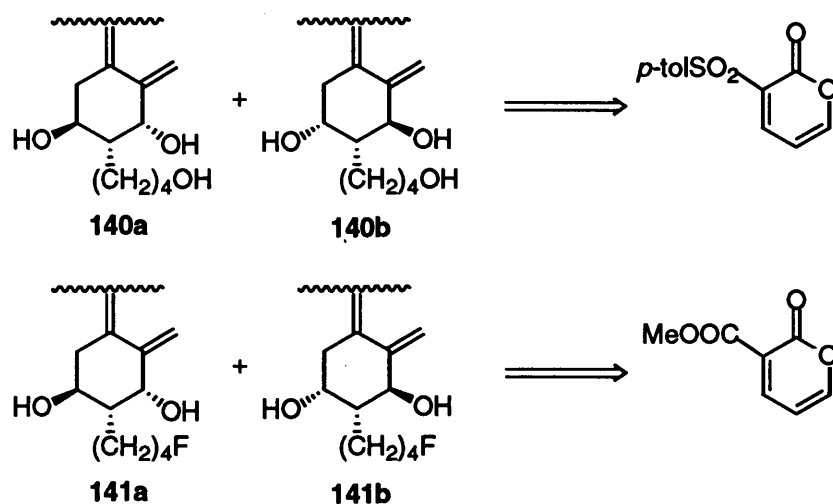


Esquema 96

Más recientemente, han sido preparados los análogos alquilados en C-2 **140a/b** y **141a/b**, los cuales han sido sintetizados mediante cicloadiciones de 2-pironas diferentemente sustituidas y los dienófilos adecuados. En definitiva, las cicloadiciones de 2-pironas desarrolladas en el grupo de Posner constituye un método muy eficaz para la obtención de derivados sustituidos simultáneamente en C-1 y C-2 (Esquema 97).^{94d,109}

^{94d} G. H. Posner, C. G. Cho, T. E. N. Anjeh, N. Johnson, R. L. Horst, T. Kobayashi, T. Okano, N. Tsugawa. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4617-4628.

¹⁰⁹ G. H. Posner, N. Johnson. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7855-7861.

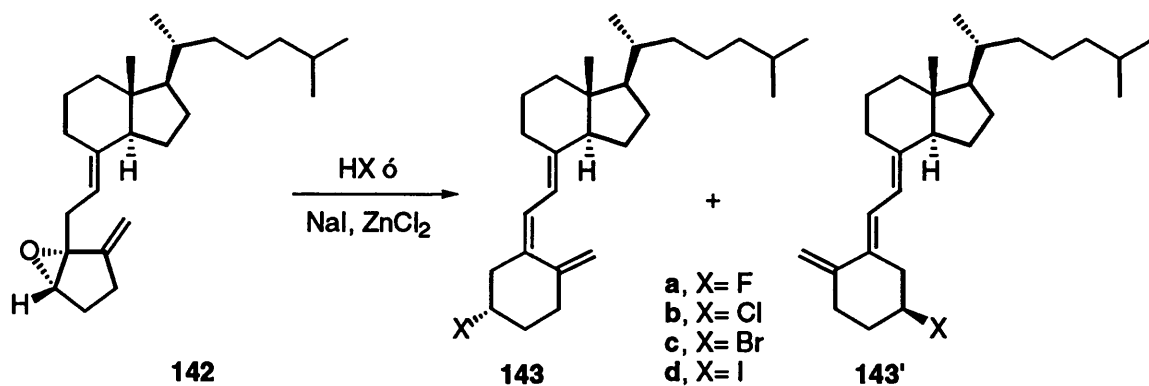


Esquema 97

c) Modificaciones en C-3.

La inversión de Mitsunobu es quizás la metodología más directa para la síntesis de 3-epivitaminas,¹¹⁰ mientras que la 3β-tiovitamina puede ser obtenida mediante sustitución del tosilato correspondiente con tiourea¹¹¹ o tiocianato,¹¹² seguida de hidrólisis o reducción.

Por otra parte, la solvolisis con expansión de anillo de **142** con HF, HCl, HBr en disolventes no próticos conduce a los derivados 3β-halogenados **143a-d** y **143'a-d** (Esquema 98).¹¹³



Esquema 98

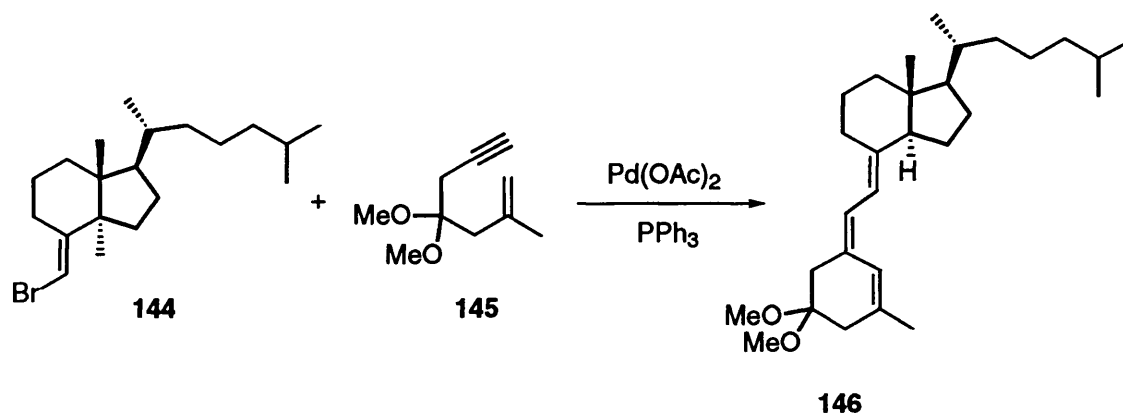
¹¹⁰ W. H. Okamura, M. R. Pirio. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4317-4320.

¹¹¹ J. M. Londowski, L. K. Revelle, S. B. Kost, R. A. Corradino, R. Kumar. *J. Steroid. Biochem.* **1985**, *23*, 81-85.

¹¹² J. Strating, H. J. Backer. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1950**, *69*, 909-920.

¹¹³ M. Sheves, B. Sialom, Y. Mazur. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1978**, 554-555.

Finalmente, podemos encontrar en la bibliografía la preparación de algún análogo 3,3-disustituido, como es el caso de **146**, obtenido por acoplamiento entre el bromuro **144** y el enino **145** (Esquema 99).^{96b}



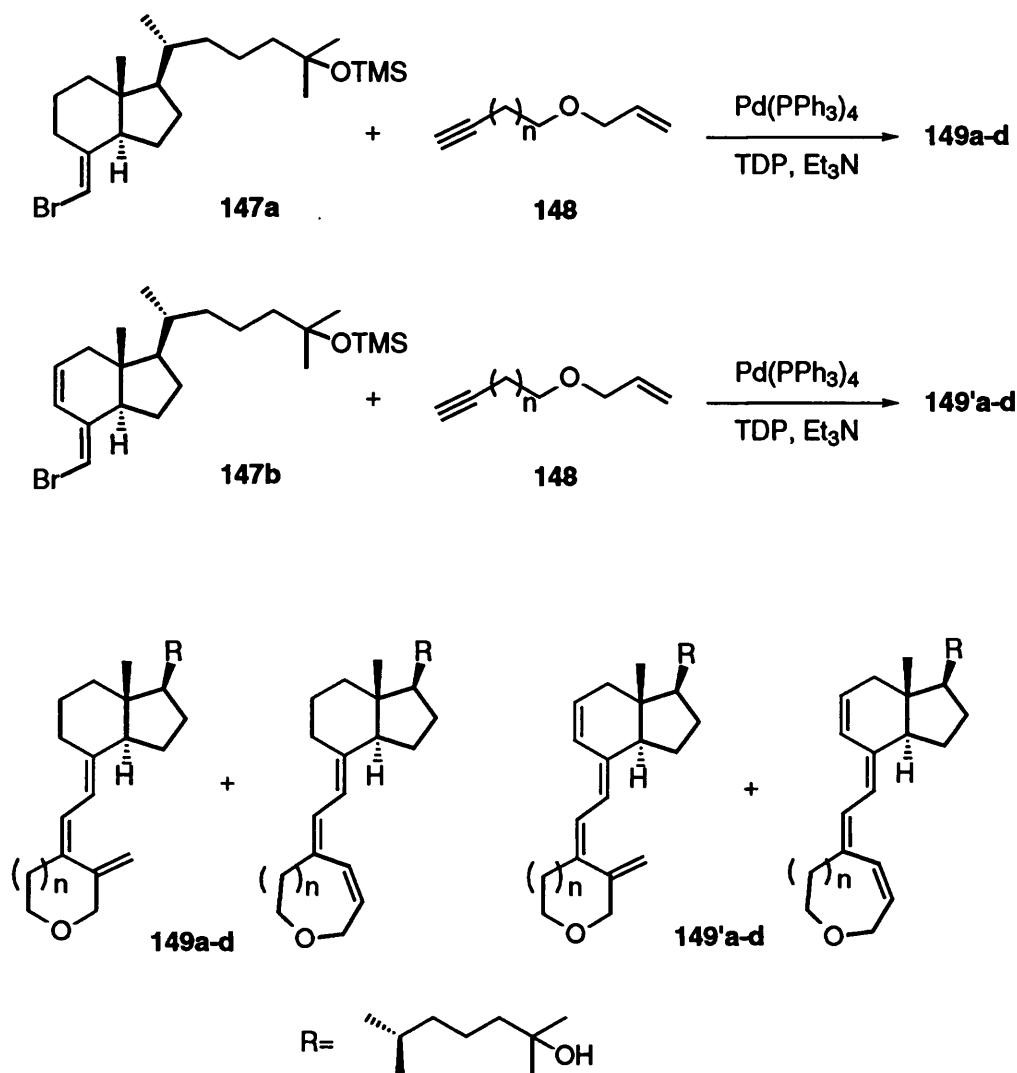
Esquema 99

d) Análogos heterocíclicos.

El acoplamiento tandem mediado por Pd de eninos acíclicos **148** y bromuros vinílicos **147** proporciona las vitaminas modificadas **149a-d** ó **149'a-d** en el anillo A, por sustitución de C-2 por O, o por incremento del número de eslabones de dicho anillo (Esquema 100).¹¹⁴

^{96b} B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845.

¹¹⁴ D. Daniel, R. Middleton, H. L. Henry, W. H. Okamura. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5617-5625.



Esquema 100

Otros derivados heterocíclicos resultantes de la sustitución del átomo de C en posición 3 por un átomo de S han sido preparados a partir de la condensación aldólica de 1-bromoacetona y 2-mercaptoacetato de metilo, con posterior elaboración de **150**, lo que conduce al enino **151**, el cual se encuentra en disposición de ser acoplado con el fragmento C/D correspondiente (Esquema 101).¹¹⁵

¹¹⁵ A. S. Lee, A. W. Norman, W. H. Okamura. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3846-3854.

encuentren muy relacionadas con el ácido shikímico y ácidos aromáticos, generalmente implicados en la biosíntesis del fragmento de aminoácido de la lincomicina (figura 16), sugiere que estos ciclitales pueden ser intermediarios biosintéticos de la lincomicina.

Debido a las propiedades derivadas de las rancinamicinas y, sobre todo, a que hasta la actualidad no se ha llevado a cabo ninguna síntesis total de las mismas, nos planteamos realizar una aproximación sintética para esta familia de antibióticos con una estereoquímica definida partiendo de 7-oxanorbornenos.

III.1.4. - Síntesis previas de la 6-desoxicarbatalopiranos.

Los carba-azúcares son carbociclos de estructura análoga a la de las hexanopiranosas por reemplazamiento del átomo de oxígeno endocíclico por un grupo metileno.¹¹⁷ Muchos de ellos actúan como inhibidores enzimáticos dada su similitud estructural con los azúcares.¹¹⁸ Asimismo, algunos se encuentran formando parte del esqueleto de importantes antibióticos naturales, como la acarbosa o las validamicinas.¹¹⁹

En la bibliografía no se ha encontrado ninguna síntesis previa para la 6-desoxicarbatalopiranos. En cambio, sí se encuentra descrita la obtención tanto de la α - como de la β -DL-carbatalopiranos. La α -DL-carbatalopiranos fue descrita por primera vez en la bibliografía por McCasland y col. en 1966.¹¹⁸ Veinte años más tarde, apareció en la literatura la primera síntesis de la β -DL-carbatalopiranos, partiendo del ácido 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno carboxílico.¹²⁰ La primera de las síntesis más recientes parte del alcohol *meso* desimetrizado **152**, siendo el paso clave la ciclación radicalica de Stork. Posteriormente, el tratamiento diferenciado del butirato **153** conduce tanto a la α como a la β -D-carbatalopiranos (Esquema 102).¹²¹

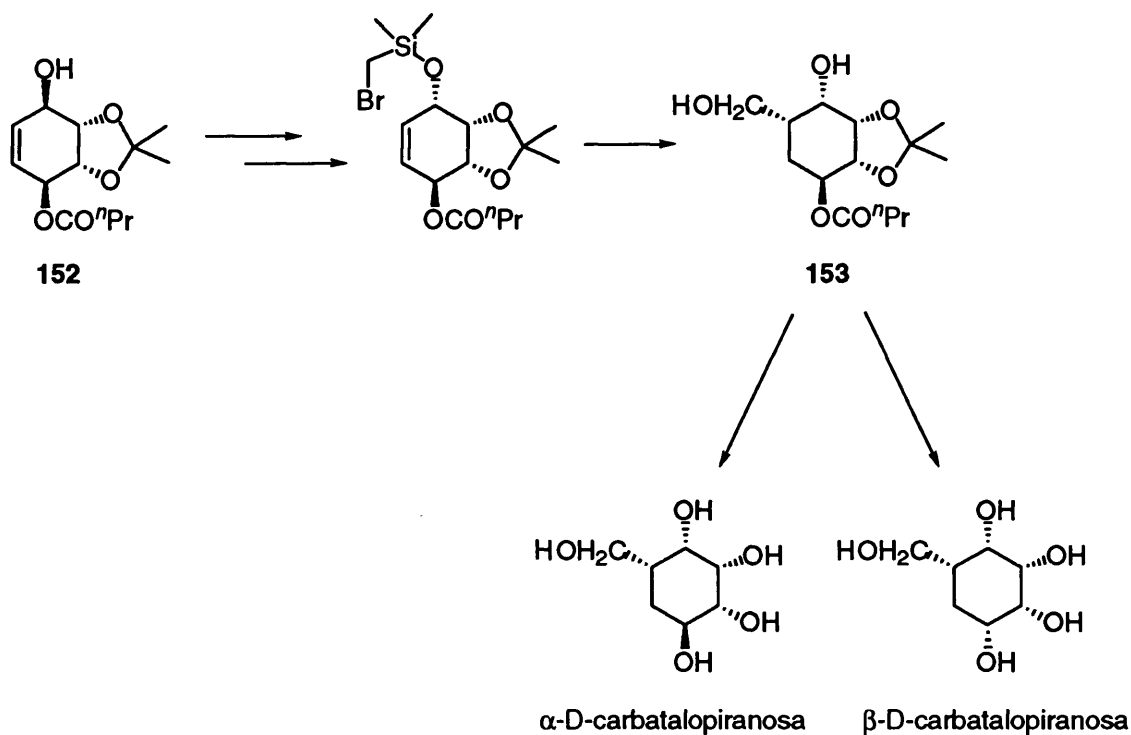
¹¹⁷ G. E. McCasland, S. Furuta, L. J. Durham. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521.

¹¹⁸ S. Atsumi, K. Umazawa, H. Iinuma, H. Naganawa, H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Takeuchi. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 49-53.

¹¹⁹ a) T. Iwasa, H. Yamamoto, M. Shibata. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 595-602. b) T. Suami, S. Ogawa, N. Chida. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 98-99.

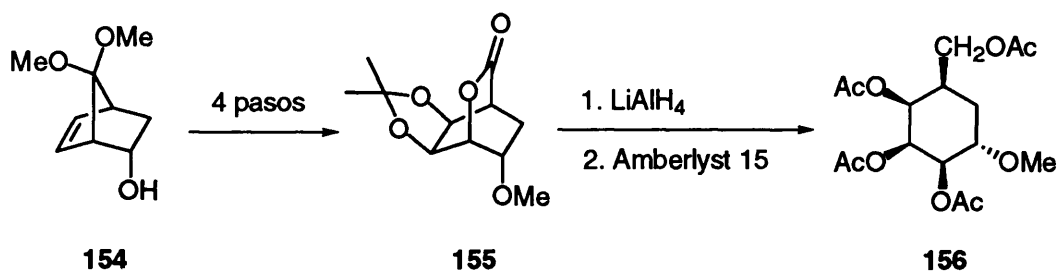
¹²⁰ S. Ogawa, N. Kobayashi, K. Nakamura, M. Saitoh, T. Suami. *Carbohydr. Res.* **1986**, *153*, 25-31.

¹²¹ L. Pingli, M. Vandewalle. *Synlett* **1994**, 228-230.



Esquema 102

La segunda de ellas comienza en **154**, el cual es transformado en cuatro pasos de reacción en **155**, siendo el paso clave de la ruta la apertura de dicha lactona con LiAlH_4 , lo que finalmente proporciona la α -DL-carbatalopiranos **156** (Esquema 103).¹²²

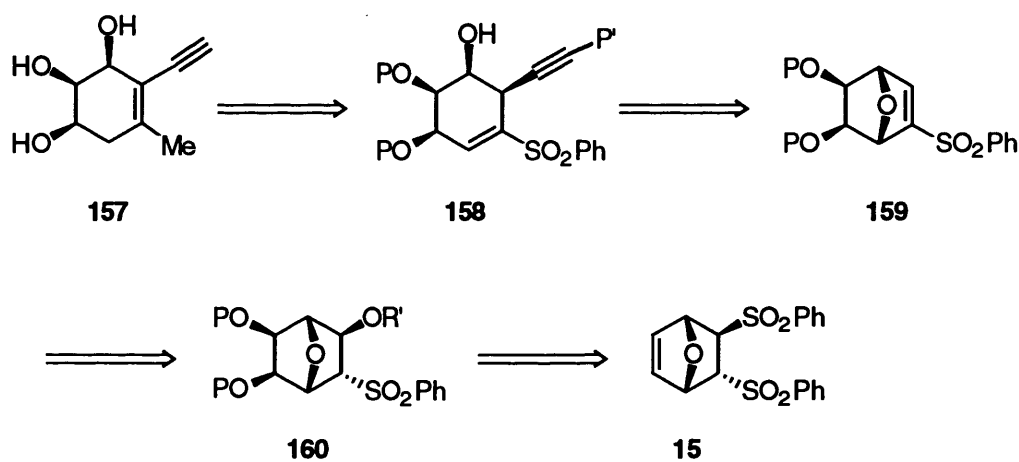


Esquema 103

¹²² G. Mehta, N. Mohal. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3285-3286.

III.2. - PLAN DE TRABAJO.

Aplicando las metodologías de apertura del puente oxigenado desarrolladas en nuestro grupo de trabajo antes expuestas (Capítulo I), la síntesis de análogos del anillo A de la 1 α , 25-dihidroxitamina D₃ se podría realizar de acuerdo con el esquema retrosintético siguiente (Esquema 104):

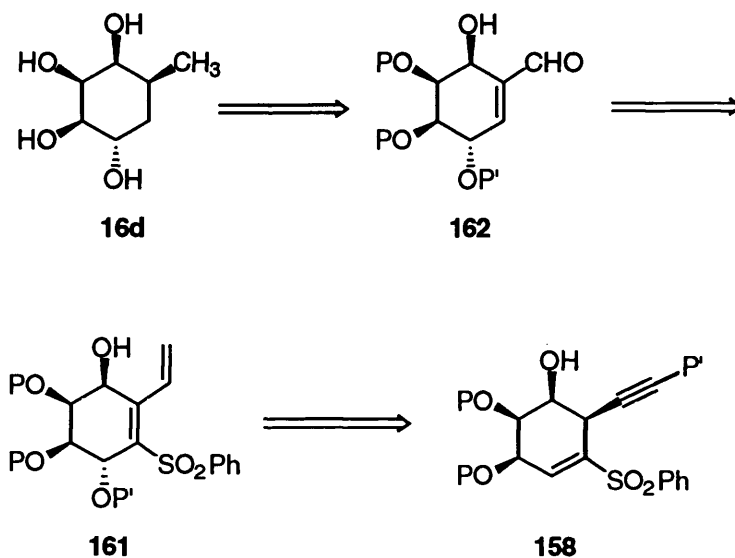


Esquema 104

Partiendo del aducto **15**, mediante sustitución del grupo fenilsulfonilo *exo* por un grupo alcoxi y funcionalización adecuada del doble enlace se accedería a **160**. La eliminación del grupo alcoxi en posición β a la sulfona y la apertura regio- y estereoselectiva del puente oxigenado en **159** con el acetiluro adecuado daría lugar a **158**. Finalmente, la isomerización del doble enlace y la sustitución de la sulfona por un grupo metilo conduciría a la molécula objetivo **157**.

Por lo que respecta a la obtención del esqueleto fundamental de la familia de antibióticos rancinamicinas y de un carba-azúcar como es la α -DL-6-desoxycarbatalopiranos, se partiría del intermedio **158** desarrollado en el esquema 104. A partir de éste, mediante adición del alcóxido apropiado a la sulfona vinílica y reducción del triple enlace se podría obtener **161**. En este punto, la oxidación del doble enlace exocíclico y desulfonilación proporcionarían el esqueleto

fundamental de las rancinamicinas **162**. Partiendo de dicho compuesto, la elaboración adecuada del grupo aldehído susceptible de ser transformado en un grupo metilo y la reducción del doble enlace endocíclico darían lugar a la α -DL-6-desoxycarbatalopiranososa (Esquema 105).



Esquema 105

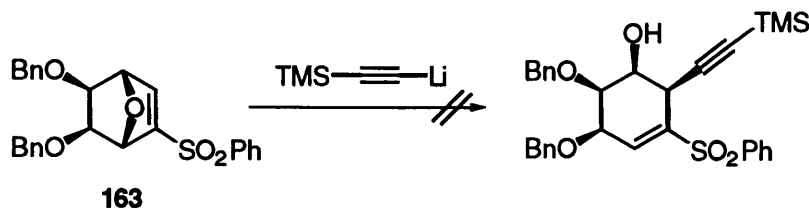
III.3. - RESULTADOS.

III.3.1. - Síntesis de análogos del anillo A de la vitamina D.

El sustrato escogido para realizar los primeros ensayos de apertura fue la sulfona vinílica **163**, previamente sintetizada en nuestro grupo de trabajo (Esquema 106).²⁶

Las primeras condiciones empleadas fueron THF como disolvente y temperatura de -78 °C, reproduciendo el medio de apertura de dicha sulfona **163** con MeLi y *n*-BuLi. De esta manera, se recuperó el producto de partida inalterado. Dado que los mejores resultados obtenidos en nuestro grupo de trabajo para este tipo de aperturas habían sido utilizando tolueno como disolvente, nos planteamos el cambio de THF por tolueno lo cual no condujo a resultados reproducibles, debido probablemente a la necesidad de añadir pequeñas cantidades de otro disolvente como CH₂Cl₂, para conseguir la solubilidad del producto.

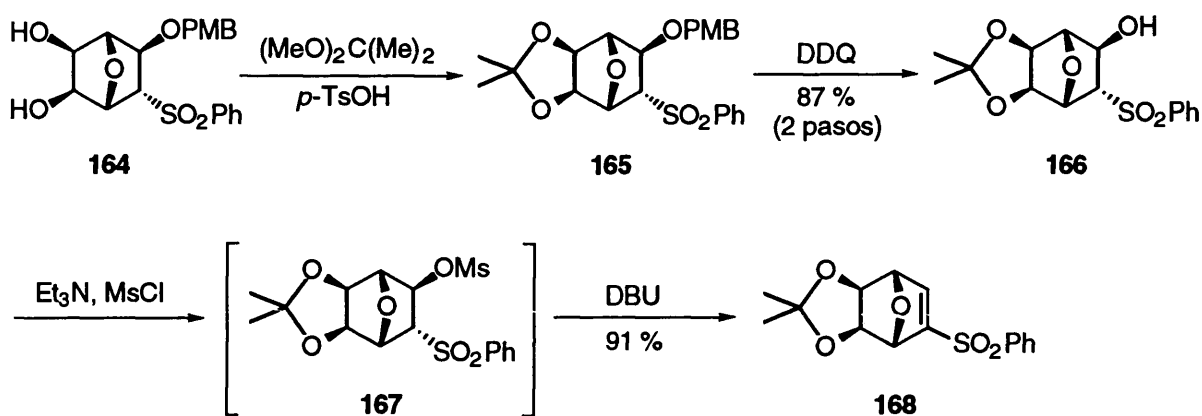
Por último, también se ensayó la modificación en el orden de adición de reactivos. Tanto la adición del acetiluro sobre **163**, como la adición de la sulfona sobre el acetiluro en todas las condiciones ensayadas condujeron a la recuperación del producto de partida o a mezclas complejas de reacción.



Esquema 106

²⁶ J. L. Aceña, O. Arjona, F. Iradier, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 105-106.

A continuación nos propusimos el cambio de grupos protectores por otros que permitieran la solubilidad de la sulfona vinílica en tolueno. De esta manera, se partió del diol **164**, el cual por tratamiento con 2,2-dimetoxipropano condujo al acetónido **165** de forma casi cuantitativa. El crudo de reacción no se purificó debido a la descomposición parcial de **165** en gel de sílice. Esto no fue problema a la hora de llevar a cabo la desprotección del grupo PMB en presencia de DDQ, obteniendo el alcohol **166** con excelente rendimiento en los dos pasos de reacción. En ese momento, el paso sintético a realizar fue la deshidratación del alcohol **166**. Para ello, se procedió a la formación del mesilato **167**, el cual se eliminó *in situ* con DBU obteniéndose así la sulfona vinílica **168**, con muy buen rendimiento (Esquema 107).

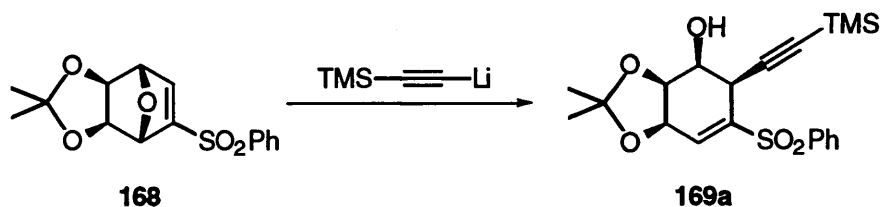


Esquema 107

Una vez obtenida la sulfona vinílica, se procedió a realizar la reacción de apertura de dicho producto que se planteó bajo las condiciones expuestas en la Tabla 6:

Tabla 6

Ensayos de apertura de la sulfona 168 con trimetilsililacetiluro de litio

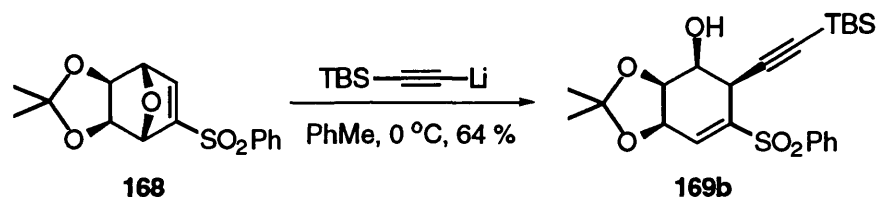


| Entrada | Condiciones | 168 : 169a |
|---------|--|-----------------|
| 1 | THF/-78 °C | Mezcla compleja |
| 2 | PhMe/-78 °C | 1 : 0 |
| 3 | PhMe/-20 °C | 1 : 0 |
| 4 | PhMe/TMEDA/0 °C | Mezcla compleja |
| 5 | PhMe/BF ₃ ·OEt ₂ /0 °C | 1 : 0 |
| 6 | PhMe/0 °C/2 eq. | 1 : 0 |
| 7 | PhMe/0 °C/4 eq. | Mezcla compleja |
| 8 | PhMe/0 °C/3 eq. | 0 : 1 |

La apertura se consiguió bajo unas condiciones precisas de reacción: 3 equivalentes de trimetilsililacetiluro de litio, 0 °C, tolueno como disolvente y 10 min. de reacción, con un rendimiento del 62%. Con objeto de aumentar este rendimiento se ensayó la adición de ácidos de Lewis como el BF₃·OEt₂ o aditivos como el TMEDA, con el fin de que su coordinación con el oxígeno puente promoviera la apertura. Sin embargo, estos ensayos condujeron a la recuperación del producto de partida (tabla 6, entrada 5) o bien a mezclas complejas de reacción (tabla 6, entrada 4). Por otra parte, el cambio de disolvente por THF (tabla 6, entrada 1) produjo crudos intratables. Asimismo, el aumento del tiempo de reacción no dio lugar a la mejora de los resultados obtenidos.

La confirmación de la estructura de **169a** se realizó de acuerdo con los datos de ¹H RMN, por la desaparición de los protones puente y aparición de un protón vinflico a 6.99 ppm.

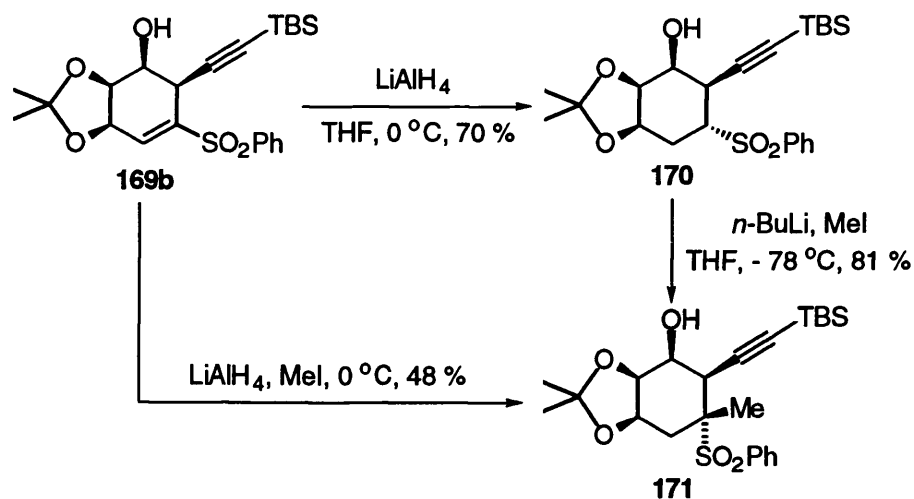
Paralelamente a la preparación de **169a** se llevó a cabo la síntesis del análogo **169b**, dada la mayor estabilidad del grupo TBS respecto al TMS en las condiciones de reacción que han de emplearse posteriormente. Así, la apertura del puente oxigenado de **168** en las condiciones previamente descritas, proporcionó el producto deseado con un 64 % de rendimiento (Esquema 108).



Esquema 108

En este punto, se continuó la secuencia con **169b**. Así, se llevaron dos vías paralelas de síntesis para acceder a la molécula objetivo.

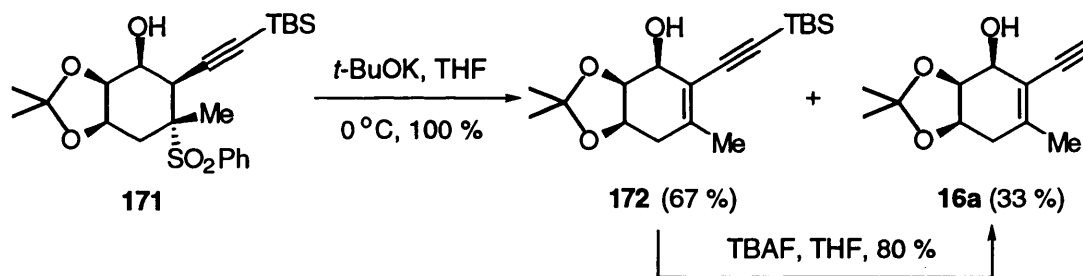
En primer lugar, la reducción de la sulfona vinílica **169b** con LiAlH_4 proporcionó **170**, que tras desprotonación en posición α a la sulfona con $n\text{-BuLi}$, y atrapamiento del carbanión generado con MeI dio lugar a **171**. Esta transformación se intentó realizar en una única etapa, con adición del MeI tras formación del carbanión con LiAlH_4 llegándose a un 48 % de **171** junto con cantidades importantes del producto de reducción **170** (Esquema 109).



Esquema 109

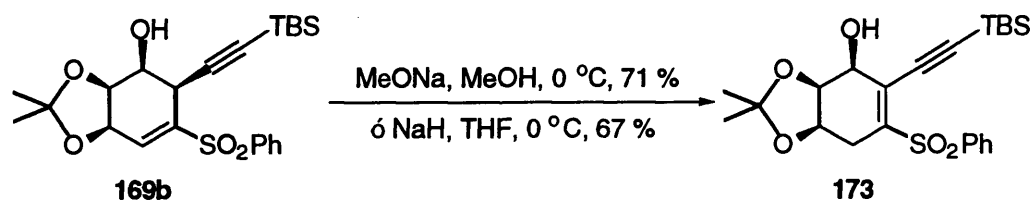
La asignación de la estructura de **170** se realizó de acuerdo con la constante de acoplamiento entre H-5 y H-6, la cual es de 13.4 Hz. Esta constante de acoplamiento es característica de dos protones que se encuentran en disposición *trans*-diaxial, lo cual sólo es posible si la estereoquímica relativa de C-5 en **170** es la reflejada en el esquema 109. Finalmente, la elucidación de la estructura de **171** se llevó a cabo gracias a la irradiación del grupo metilo en C-5, lo que condujo a un aumento de la intensidad de la señal correspondiente a H-4 axial, siendo la magnitud del efecto NOE de un 4 %.

Por último, se realizó la eliminación de la sulfona en medio básico, para lo que se empleó *t*-BuOK, obteniéndose los anillos A modificados **172** y **16a**, éste último resultante de la desprotección del grupo TBS en el medio de reacción. Finalmente, **172** pudo ser transformado en **16a** por tratamiento con TBAF (Esquema 110).



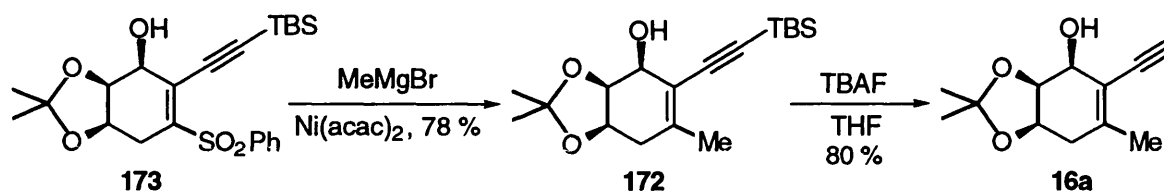
Esquema 110

Paralelamente, se desarrolló otra vía de síntesis para obtener **16a**, la cual acorta la ruta en un paso de reacción y proporciona un mejor rendimiento global. Esta vía parte del producto de apertura **169b**, sobre el cual se llevó a cabo la isomerización del doble enlace endocíclico a la posición conjugada con el triple enlace. Después de ensayar diversas condiciones básicas (*t*-BuLi, LDA, *n*-BuLi, DBU, *t*-BuOK), las cuales únicamente condujeron a la desprotección del grupo TBS y a la descomposición parcial del sustrato de partida, fue posible obtener el enino **173** por tratamiento de **169b** bien con MeONa bien con NaH (Esquema 111).



Esquema 111

A continuación, se realizó la sustitución directa de la sulfona por un grupo metilo. Cuando se empleó el método de Pericàs¹²³ (MeLi, THF, 0 °C) únicamente fue posible recuperar el producto de partida inalterado. En cambio, cuando se utilizó el método descrito por Julia y col.¹²⁴ se obtuvo el producto deseado **172** con buen rendimiento, no siendo necesaria la protección del grupo hidroxilo secundario. Finalmente, la desprotección del alquino con TBAF proporcionó el enino deseado **16a** (Esquema 112).

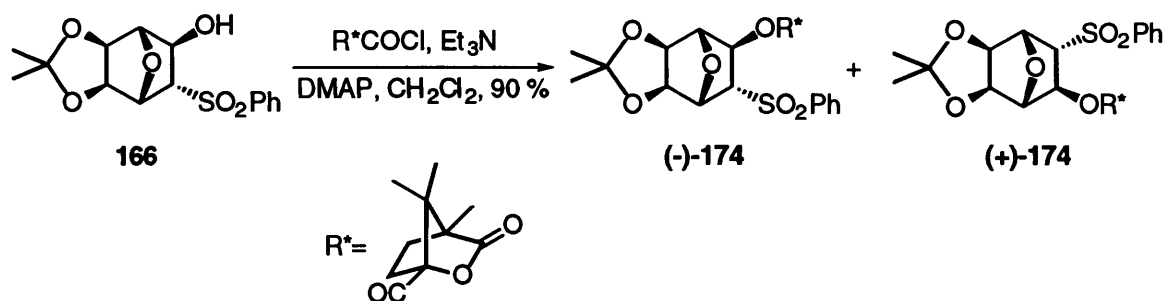


Esquema 112

Con el objeto de realizar la ruta en forma enantioméricamente pura, se llevó a cabo la resolución óptica del alcohol **166**, para lo cual se le hizo reaccionar con el cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoilo. De este modo, se accedió a la mezcla de diastereoisómeros (-)-**174** y (+)-**174**, cuya separación cromatográfica fue muy difícil, pudiéndose obtener sólo una pequeña fracción de cada uno de los diastereoisómeros puros (Esquema 113).

¹²³ J. Belloch, M. Virgili, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4579-4582.

¹²⁴ J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 762-771.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772-778.



Con la finalidad de conocer la estereoquímica absoluta de cada uno de los centros estereogénicos en (-)-174, se realizó un análisis de dicha estructura por difracción de Rayos X. Dicho análisis permitió concluir que la estereoquímica absoluta de la sulfona (-)-174 es la reflejada en la figura 17, en la cual también se recoge el diagrama ORTEP de dicha estructura.¹²⁵

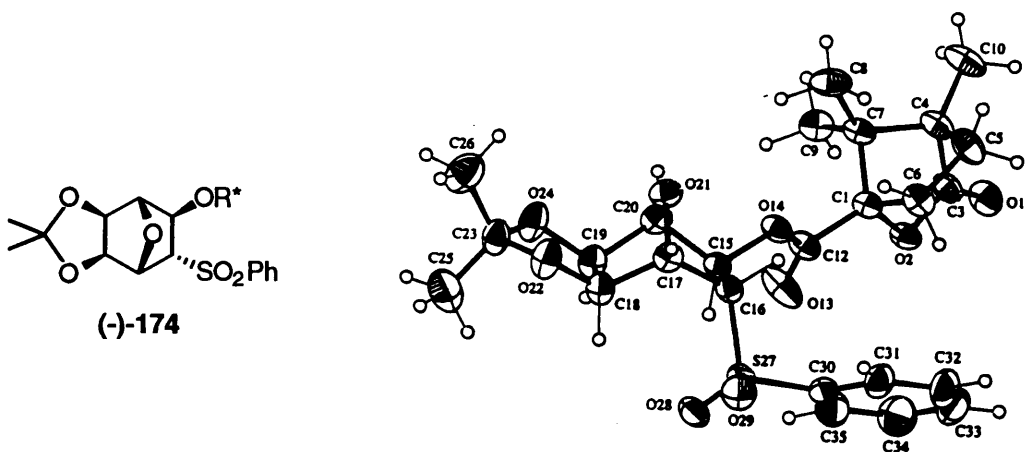
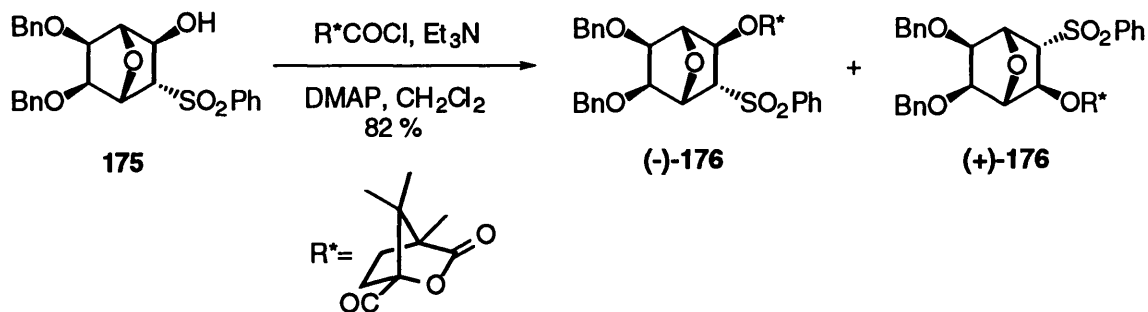


Figura 17

Dada la dificultad en la separación de ambos diastereoisómeros, se optó por resolver ópticamente el alcohol 175, lo que ya había sido realizado en nuestro grupo de trabajo.²³ Así, el tratamiento de 175 con R*COCl proporcionó la mezcla de diastereoisómeros (-)-176 y (+)-176, los cuales fueron fácilmente separables mediante cromatografía en columna (Esquema 114).

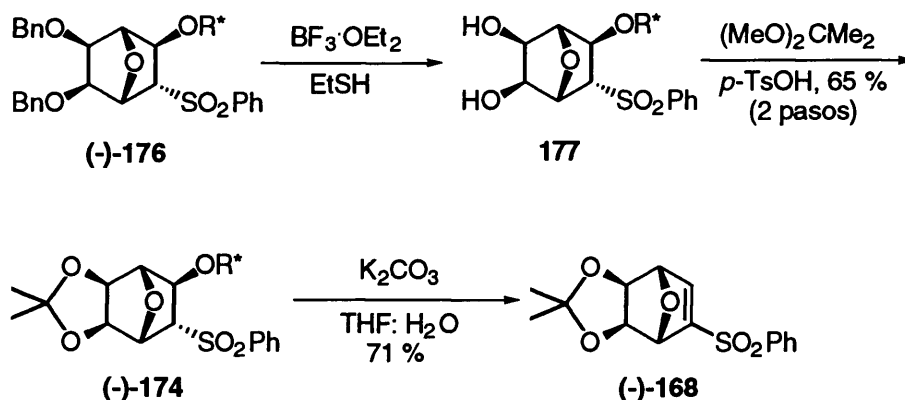
¹²⁵ O. Arjona, F. Iradier, J. Plumet, M. P. Martínez-Alcázar, F. Hernández-Cano, I. Fonseca. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6741-6744.

²³ J. L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 3535-3544.



Esquema 114

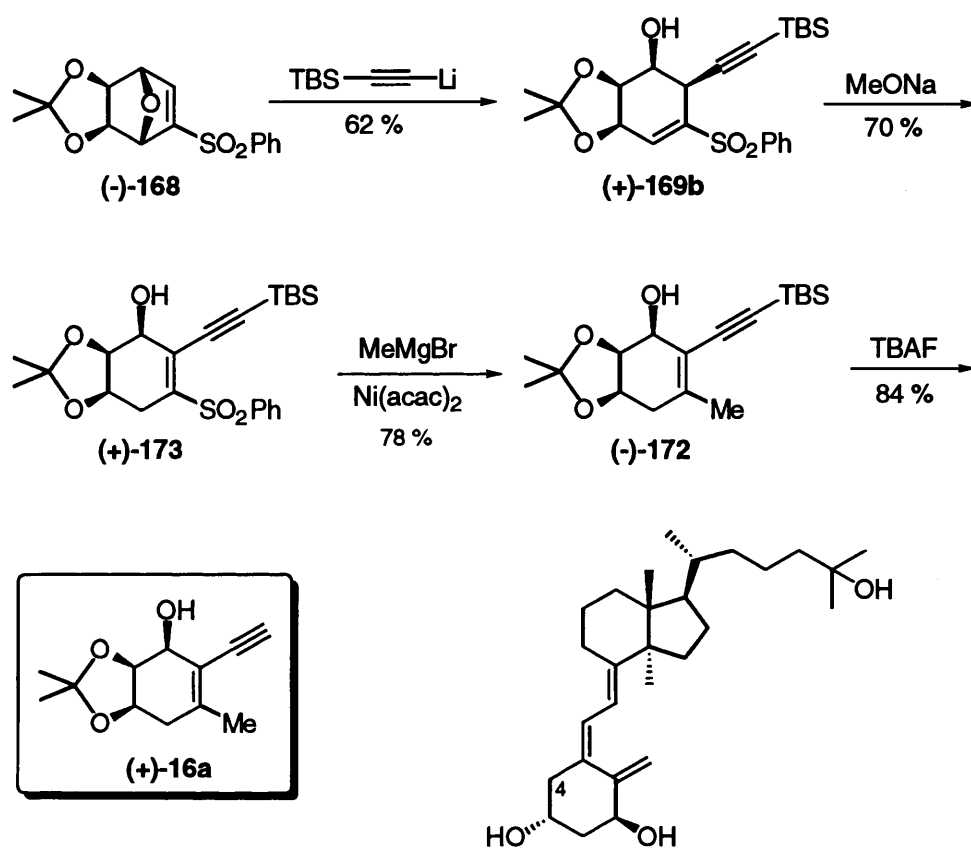
En este punto, la desprotección de los grupos bencilo en (-)-176 en medio ácido y subsiguiente protección del diol resultante 177 como dimetilacetal condujo al canfanoato (-)-174, cuya estereoquímica absoluta había sido determinada anteriormente. Una vez obtenido el canfanoato enantioméricamente puro (-)-174, se procedió a la eliminación del mismo en medio básico. Así, el tratamiento de (-)-174 con K_2CO_3 dio lugar a la vinilsulfona (-)-168 (Esquema 115).



Esquema 115

A continuación, se realizó la misma ruta descrita anteriormente en forma racémica, pero partiendo de la sulfona vinílica (-)-168 (Esquema 116). Así, la apertura del puente oxigenado con *t*-butildimetilsililacetiluro de litio, isomerización del doble enlace en medio básico y sustitución de la sulfona por un grupo metilo condujo a (-)-172, que tras desprotección del grupo TBS con TBAF proporcionó el anillo A enantioméricamente puro (+)-16a. De este

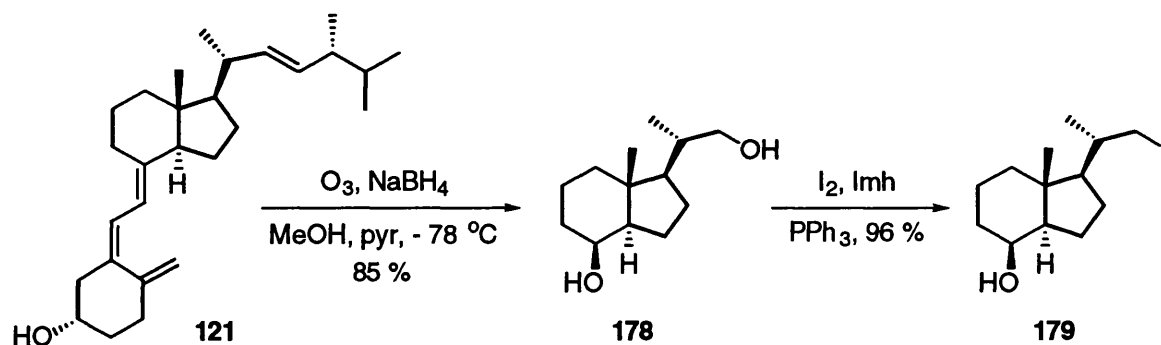
modo, se ha obtenido un análogo del anillo A de la vitamina D funcionalizado en posición 4 (nomenclatura de vitamina), lo que no había sido descrito en la bibliografía hasta el momento.



Esquema 116

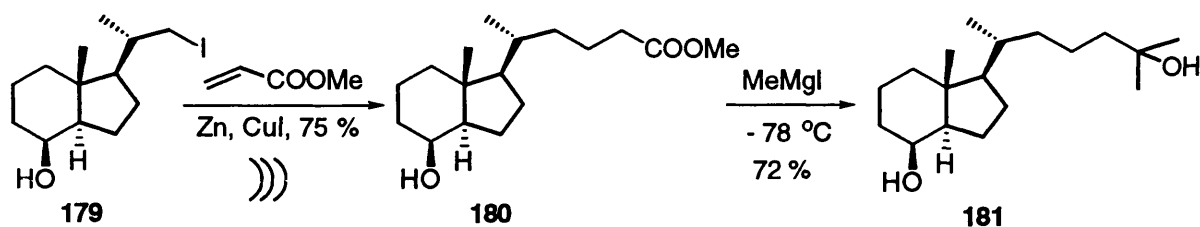
Una vez obtenido el anillo A **(+)-16a**, se procedió a sintetizar el fragmento C/D de la vitamina D siguiendo el método desarrollado en la bibliografía por Mourifio y col.^{95b} Así, la ozonolisis de la vitamina D_2 **121** proporcionó el diol de Inhoffen **178**. A continuación, la sustitución del hidroxilo primario por yoduro condujo al derivado yodado **179** (Esquema 117).

^{95b} J. L. Mascareñas, L. A. Sarandeses, L. Castedo, A. Mourifio. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3485-3498.



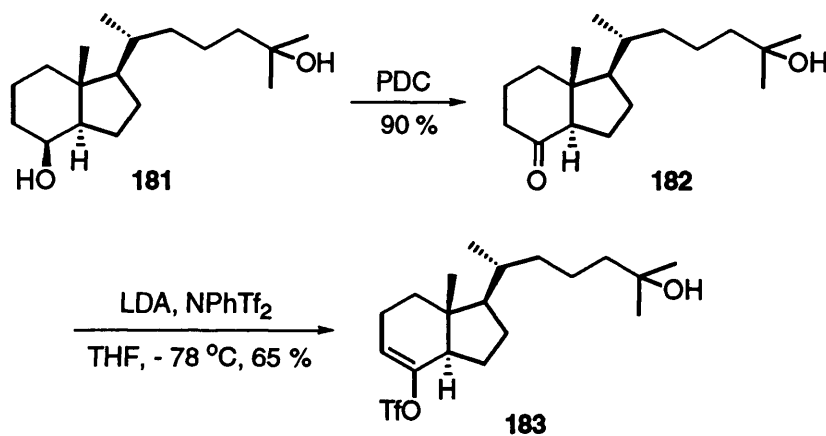
Esquema 117

Posteriormente, se llevó a cabo el acoplamiento entre el acrilato de metilo y **179**, mediado por ultrasonidos y en presencia de Zn y CuI. De este modo, se accedió al éster metílico **180**, cuyo tratamiento con MeMgI dio lugar al diol **181** (Esquema 118).



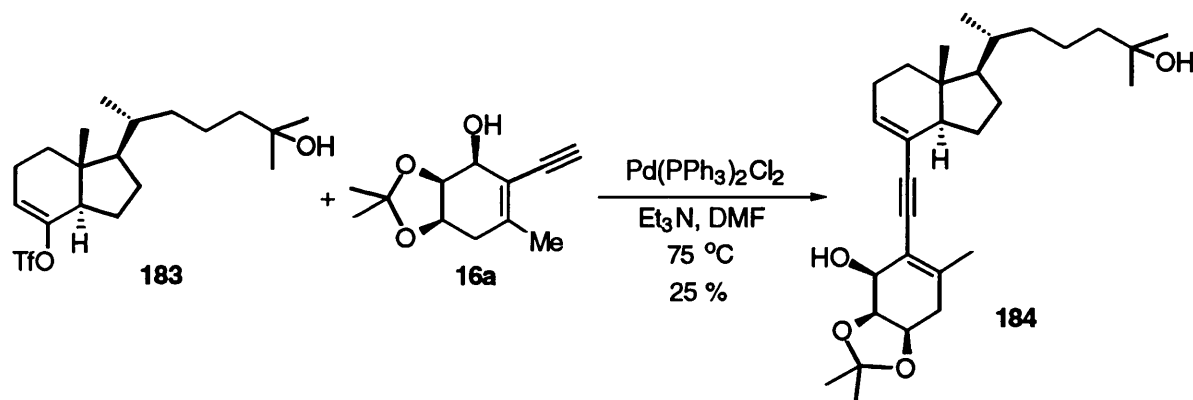
Esquema 118

Finalmente, la oxidación del alcohol secundario en **181** con PDC y enolización de la cetona formada **182** con base seguida de tratamiento con NPhTf₂ proporcionó el triflato deseado **183** (Esquema 119).



Esquema 119

Con el objeto de obtener el correspondiente dienino, restaba realizar el acoplamiento entre nuestro anillo A modificado **16a** y el fragmento C/D preparado **183**. Para ello, se hicieron reaccionar ambos en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ como catalizador, a reflujo de DMF, condiciones bajo las cuales ha sido descrito dicho acoplamiento entre fragmentos A y C/D similares.^{95b} De este modo, se obtuvo el dienino **184** con un 25 % de rendimiento. La baja conversión de la reacción es debida probablemente a la baja estabilidad del enino de partida **16a** en las condiciones de reacción, descomponiendo en gran parte antes de producirse el acoplamiento. Ello se deduce de la no recuperación de **16a** después de la reacción, siendo su desaparición en CCF más rápida que la aparición del producto final. Por el contrario, el triflato de partida fue recuperado en un 69 % (Esquema 120).

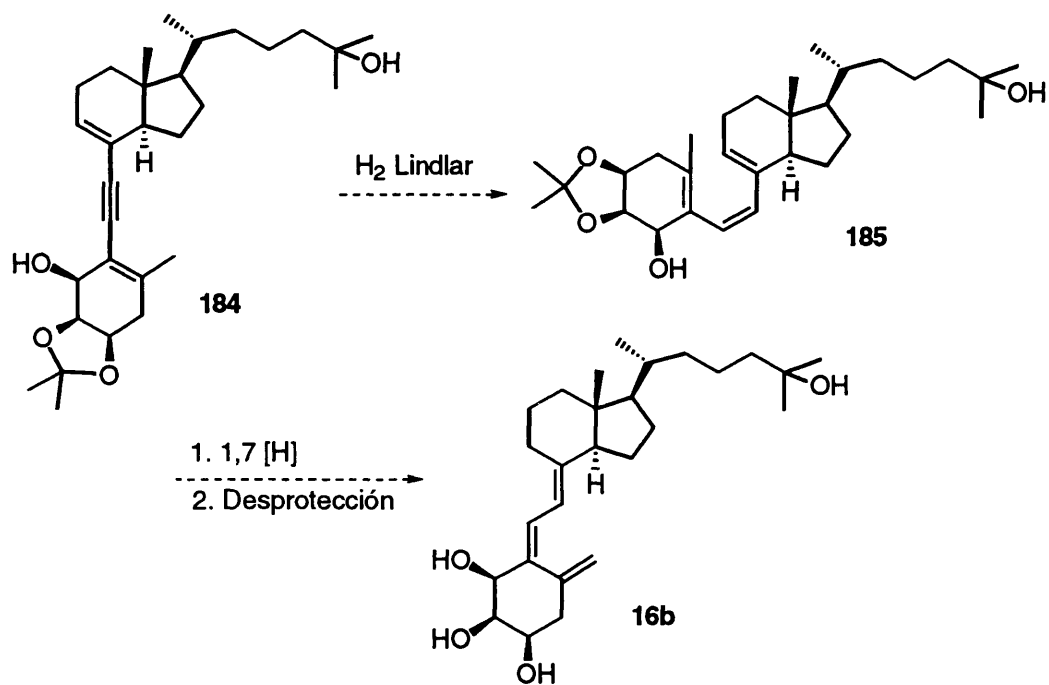


Esquema 120

Finalmente, se han realizado algunos ensayos para optimizar las condiciones de obtención de **184**, en función de la temperatura de reacción. Así, temperaturas más bajas no dieron lugar a reacción, mientras que temperaturas más altas condujeron a una más rápida descomposición del enino de partida **16a**. En este momento, en nuestro laboratorio se está trabajando para optimizar la etapa de acoplamiento, variando tanto el catalizador como el disolvente de la reacción o la base utilizada. De esta manera, podríamos obtener la vitamina D

^{95b} J. L. Mascareñas, L. A. Sarandeses, L. Castedo, A. Mouríño. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3485-3498.

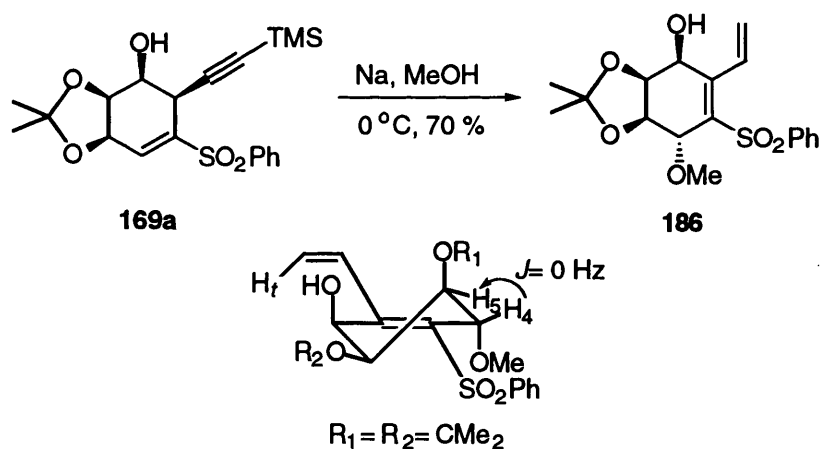
modificada en el anillo A mediante hidrogenación de Lindlar sobre **184** y transposición 1,7-[H] del trieno resultante **185** (Esquema 121).



Esquema 121

III.3.2. - Síntesis de rancinamicinas y de α -DL- y α -D-6-desoxycarbatalopiranosas.

Como segundos objetivos sintéticos, nos planteamos la obtención de la α -DL-6-desoxycarbatalopiranosas y del esqueleto fundamental de la familia de antibióticos rancinamicinas. La síntesis de estos compuestos se planteó debido al inesperado resultado obtenido al tratar **169a** en medio básico (MeONa, MeOH) con el fin de conseguir la isomerización del doble enlace endocíclico, de manera similar a la observada en **169b**. En este caso, sin embargo, se obtuvo como único producto de reacción **186** (Esquema 122).



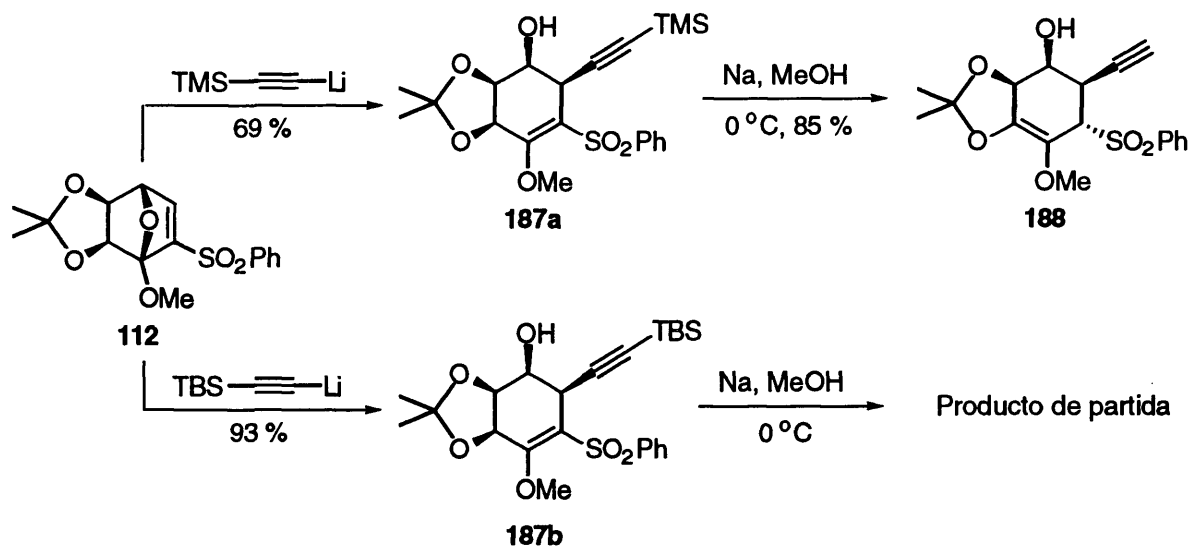
Esquema 122

La confirmación de la estructura de **186** se realizó mediante ^1H RMN, al observar la desaparición del protón vinflico H-4 y aparición de tres protones típicos de un grupo vinilo terminal. La asignación de la conformación *s-trans* del dieno se realizó mediante experimentos NOE. Al irradiar el protón *trans* del vinilo terminal, no se observó aumento de la intensidad de la señal correspondiente a los protones aromáticos del grupo fenilsulfonilo, lo que indica que el vinilo se encuentra en disposición *s-trans*. La estereoquímica del nuevo centro generado por la adición de metóxido se basa en la señal de resonancia de H-4, que aparece como un singlete,

debido al ángulo diedro cercano a 90° que forma con H-5, a causa de la conformación adoptada.

Dado el inesperado producto obtenido, procedimos a estudiar más detenidamente la reacción. Para ello, comparamos la diferencia en los resultados obtenidos para la reacción de **169a** y **169b** bajo idénticas condiciones, de lo cual parece deducirse que el diferente comportamiento radica exclusivamente en el grupo protector del acetileno dada la menor estabilidad del TMS frente al TBS. Ello se comprobó sometiendo a los sustratos **187a** y **187b** a las mismas condiciones de reacción. Dichos sustratos fueron preparados por apertura del puente oxigenado en **112** con trimetilsilil- y *t*-butildimetilsililacetiluro de litio (Esquema 123).

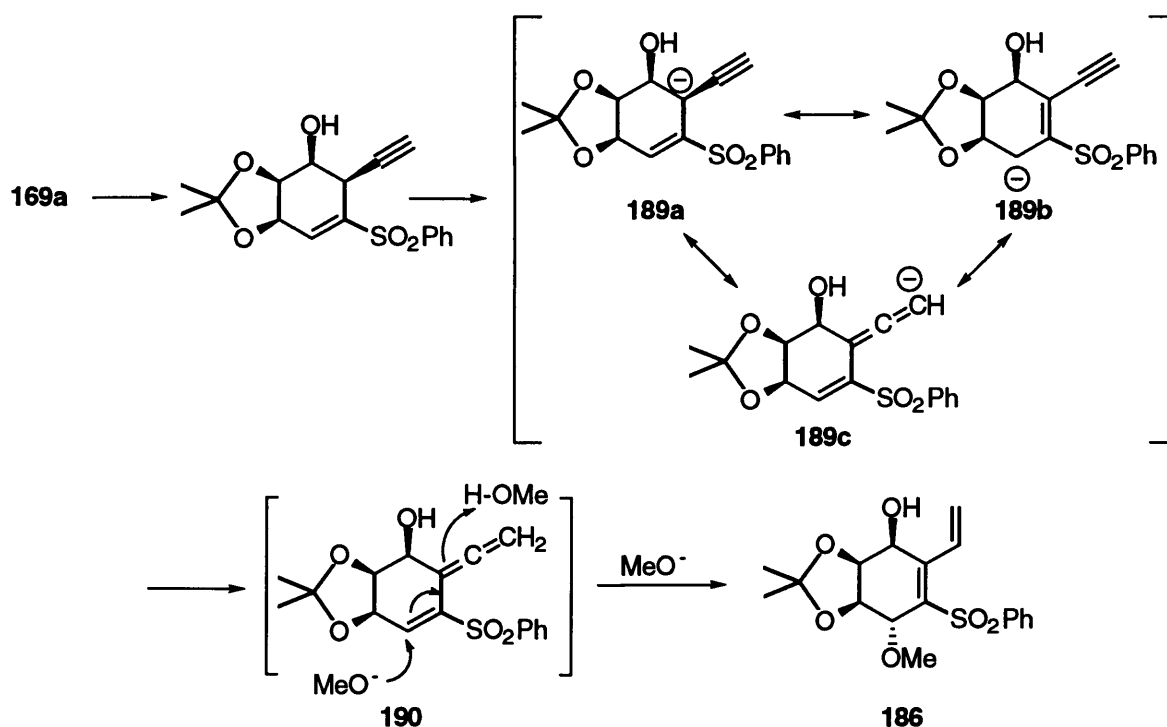
El tratamiento de **187a** con MeONa, MeOH a 0°C dio lugar al producto de isomerización de la sulfona vinílica a alílica **188** con pérdida del grupo TMS, lo que no resultó del todo extraño ya que este tipo de isomerizaciones es bien conocido.¹²⁶ La stereoquímica relativa de C-5 se determinó de acuerdo con la constante de acoplamiento entre H-5 y H-6 ($J=5.9\text{ Hz}$). Este valor corresponde con un acoplamiento axial-ecuatorial, el cual sólo es posible si la estructura de **188** es la indicada en el esquema 123. Por otra parte, cuando se sometió **187b** a idénticas condiciones de reacción, se recuperó el producto de partida inalterado (Esquema 123).



Esquema 123

¹²⁶ a) C. Marot, P. Rollin. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8377-8380. b) K. M. Short, C. B. Ziegler, Jr. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 355-356. c) Z. Jin, S. H. Kim, P. L. Fuchs. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5247-5248.

Con este conjunto de resultados, planteamos un posible curso de reacción para la obtención de **186** (Esquema 124). Éste implica la pérdida del grupo TMS y posterior desprotonación del C en posición α respecto al alquino, lo cual conduce al anión tridentado **189**. La reprotonación de la posición terminal en la forma alénica proporciona **190**, sobre el cual tiene lugar la adición conjugada del anión metóxido para obtenerse finalmente el dieno **186**.



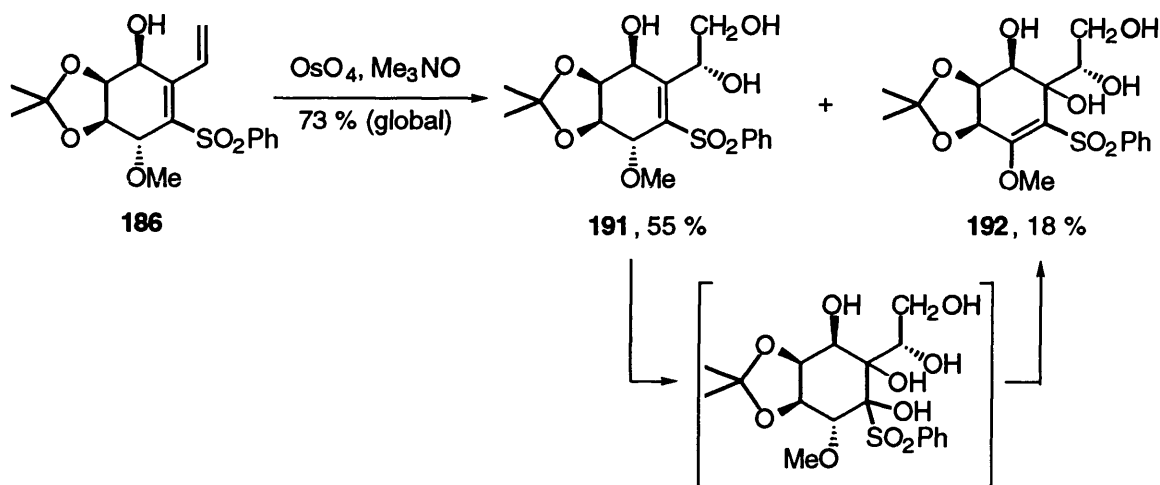
Esquema 124

Este mecanismo puede justificar, asimismo, la formación de **173**. En este caso, dada la mayor estabilidad del grupo protector, no se produce el primer paso de desprotección teniendo lugar una protonación del anión bidentado **189a/b** en la posición menos impedida.

Por otra parte, los resultados observados para **187a** y **187b** parecen confirmar la diferente labilidad de los grupos protectores TMS y TBS bajo las condiciones de reacción empleadas. Así, en el caso de **187a** parece necesaria la desprotección del acetileno para que se produzca la isomerización de la sulfona vinflica a la alflica **188**. En cambio, para **187b**, al no producirse la desprotección del grupo TBS, no se produce ningún tipo de isomerización, recuperándose el producto de partida inalterado.

A continuación, siguiendo el esquema retrosintético planteado en el punto III.2 (pág. 106) para la obtención de las rancinamicinas, procedimos a oxidar el grupo vinilo exocíclico a aldehído. La bishidroxilación selectiva sobre el doble enlace terminal del dieno **186** bajo las condiciones habituales condujo en 25 min. de reacción a una mezcla 3:1 de los productos **191** y **192** (Esquema 125). Como producto mayoritario se obtuvo **191** que resulta de la bishidroxilación del doble enlace terminal. Como producto minoritario se obtuvo **192**, que procede de la bishidroxilación total del dieno de partida, y posterior eliminación del hidroxilo en C-3, para dar lugar a una nueva sulfona vinílica.

Empleando tiempos más cortos de reacción se logra mejorar la relación de los productos **191** y **192** hasta una proporción 12:1, aunque en algunos casos se recuperaron pequeñas cantidades de producto de partida.

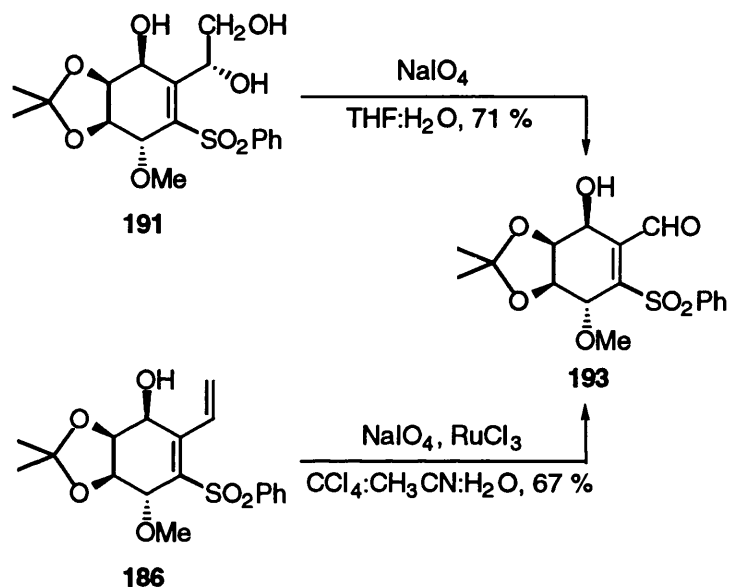


Esquema 125

La asignación estructural de **191** se realizó mediante ^1H RMN, al observar la desaparición de los protones vinílicos. Por otra parte, la identificación de la estructura de **192** se realizó mediante técnicas ^1H RMN al comprobar la desaparición de los protones vinílicos, y por ^{13}C RMN y DEPT 135 por observación a 101.8 ppm de un nuevo carbono cuaternario unido a heteroátomo y de una nueva unidad metilénica unida a heteroátomo a 73.0 ppm.

Seguidamente, se procedió a la ruptura del 1,2-diol en **191** para obtener el aldehído **193** para lo cual se utilizó NaIO_4 . La reacción se produjo muy rápidamente y de manera casi

cuantitativa. También fue posible acceder directamente a **193** llevando a cabo la oxidación del doble enlace exocíclico en **186** con NaIO_4 y $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ⁷⁸ (Esquema 126). La estructura de **193** se confirmó por ^1H RMN, observándose la aparición de un protón aldehídico a 10.45 ppm y mediante ^{13}C RMN, por aparición de un carbono carbonílico a 194.0 ppm. Asimismo, en espectroscopía IR se observó a 1715 cm^{-1} una banda típica de carbonilo.



Esquema 126

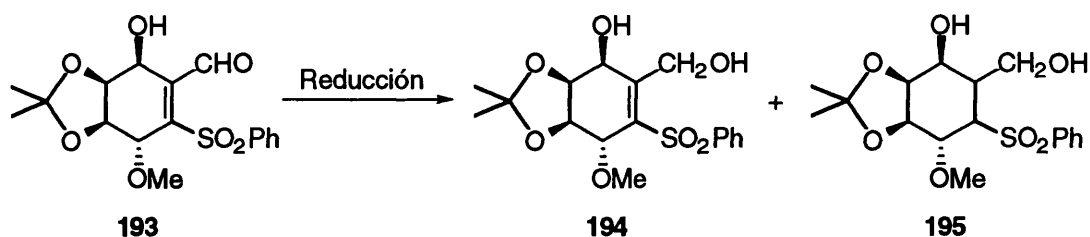
En este punto, para alcanzar nuestros objetivos sintéticos era necesario eliminar el grupo fenilsulfonilo. Para ello, se trató el aldehído **193** con Na-Hg, condiciones típicas de desulfonilación. Sin embargo, el sustrato de partida resultó lábil en estas condiciones de reacción.

A la vista de este resultado, nos planteamos eliminar la sulfona en un punto anterior de la síntesis. En primer lugar y con la finalidad de obtener tanto la α -DL-carbatalopiranososa como su 6-desoxiderivado, podríamos llevar a cabo la reducción del aldehído **193** al correspondiente alcohol **194**, seguida de la adición 1,4 de hidruro al sistema de sulfona vinílica en el mismo medio. Los ensayos de transformación **193-195** efectuados se recogen en la tabla 7.

⁷⁸ H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

Tabla 7

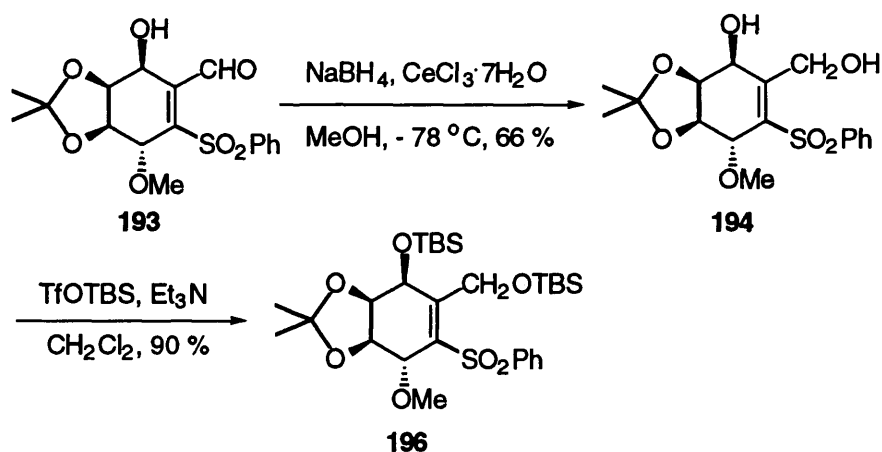
Ensayos de reducción de 193



| Entrada | Condiciones | Rendimiento de 194 |
|---------|--|--------------------|
| 1 | NaBH ₄ , CeCl ₃ ·7H ₂ O, MeOH, -78 °C | 66 % |
| 2 | LiAlH ₄ , THF, 0 °C | 33 % |
| 3 | NaBH ₄ , MeOH, t.a. | - |
| 4 | NaBH ₄ , MeOH, 0 °C | 45 % |
| 5 | LiEt ₃ BH, THF, -78 °C | - |
| 6 | DIBAL, THF, -78 °C | 37 % |

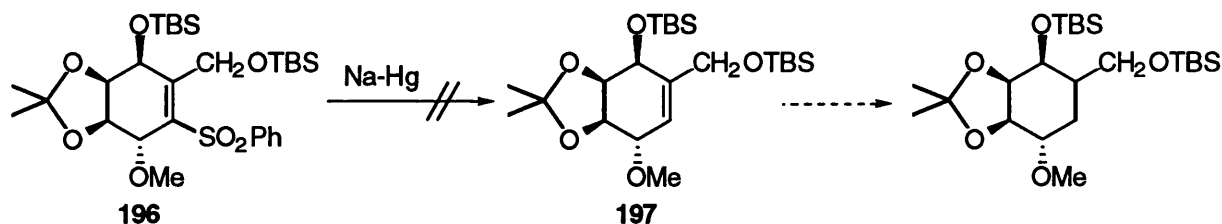
En todos los casos el producto final obtenido fue el diol **194**, resultante de la reducción del grupo aldehído, pero en ninguno de los casos se observa la reducción de la sulfona vinílica.

En vista del resultado obtenido, se procedió a la protección del diol **194** para, a continuación, tras desulfonilar y reducir el doble enlace, acceder al producto final deseado (Esquema 127).



Esquema 127

Una vez obtenido el derivado disililado **196**, se llevó a cabo un ensayo de desulfonilación que nos proporcionaría el compuesto **197**. Sin embargo, el tratamiento de **196** con amalgama de Na al 6 % dio lugar al producto de partida en todos los ensayos realizados (Esquema 128).



Esquema 128

Como alternativa se optó por invertir la secuencia de reacciones, llevando a cabo la reducción en el derivado disililado **196** en primer lugar para luego desulfonilar el producto resultante.

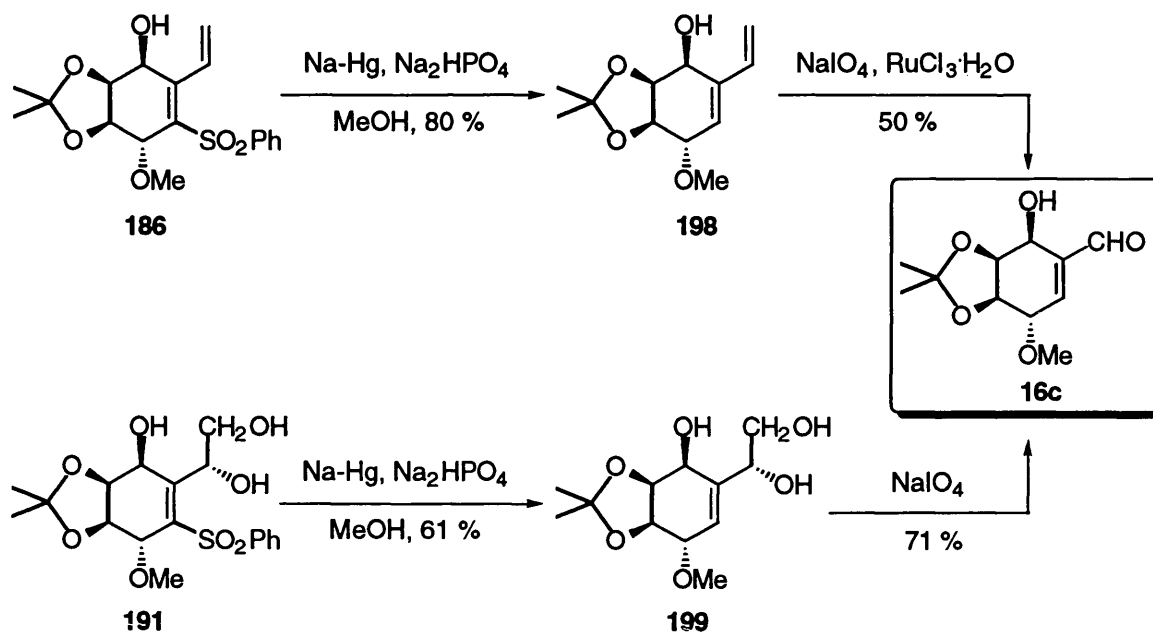
Se ensayaron muy diversas condiciones para conseguir la adición 1,4 de hidruro al sistema de vinilsulfona de **196**, como fueron: LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$; LiEt_3BH , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; DIBAL, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; NaH , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$. No se obtuvo en ningún caso el producto de reducción esperado, recuperándose el producto de partida. Este resultado puede justificarse de acuerdo con la alta sustitución del centro electrófilo, como ocurría en el caso del compuesto **194**.

Finalmente, y como tercera alternativa de síntesis, se planteó una ruta de desulfonilación-reducción que emplearía de nuevo como producto de partida el dieno **186**.

Como primer paso de síntesis, se procedió a la desulfonilación del mismo con amalgama de Na, obteniéndose el dieno **198** con buen rendimiento. A continuación, se llevó a cabo la oxidación del doble enlace exocíclico en **198** con NaIO_4 y $\text{RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, la cual proporcionó el aldehído **16c**,¹²⁷ según se indica en el siguiente esquema. El aldehído **16c** también pudo ser sintetizado a partir del triol **199**, procedente de la desulfonilación de **191** con

¹²⁷ M. Buggelen, B. F. G. A. Pommelen, S. Jiang, G. Sing. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16897-16910.

Na-Hg, por oxidación del 1,2-diol con NaIO_4 (Esquema 129). La formación de **199** merece un comentario especial, ya que no se observa ningún producto de eliminación de hidroxilo o de isomerización del doble enlace, lo que no hubiera sido extraño bajo las condiciones de reacción empleadas.



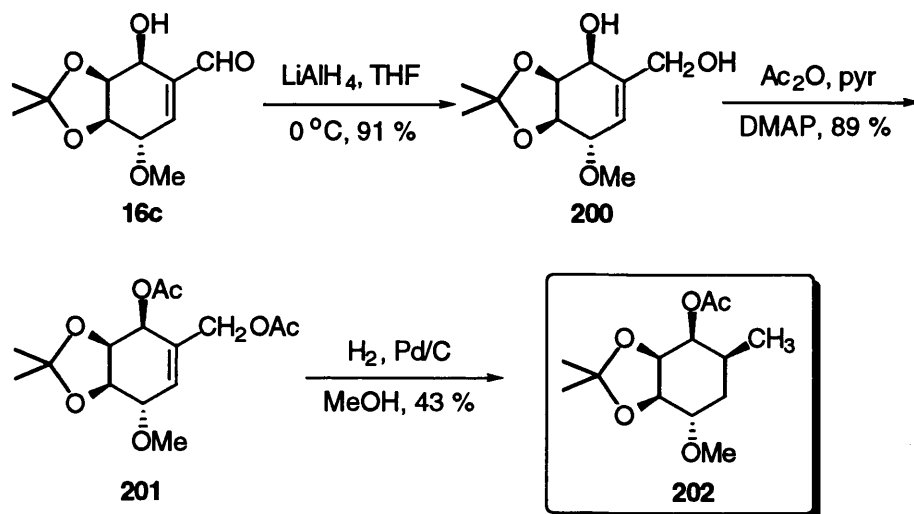
Esquema 129

Finalmente, se optó por preparar el aldehído **16c** por la vía descrita en primer lugar ya que implica un mejor rendimiento global y un menor número de etapas.

De esta manera, hemos accedido a un precursor inmediato del cabeza de serie de la familia de antibióticos rancinamicinas.

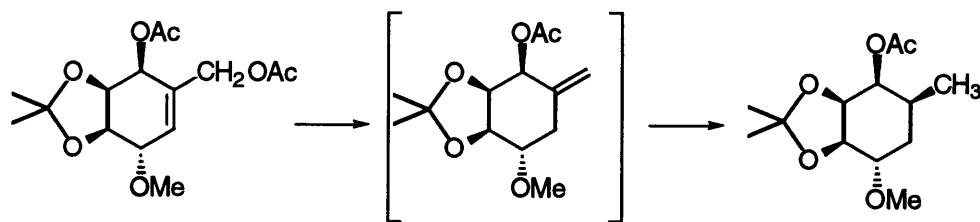
Por otra parte, y para obtener los carba-azúcares deseados, sólo nos quedaría la reducción total del sistema α,β -insaturado en **16c** para llegar a la molécula objetivo. Para ello, se trató el compuesto **16c** con NaBH_4 , siendo posible aislar únicamente una mezcla compleja de productos. En cambio, la reacción de **16c** con 2.5 equivalentes de LiAlH_4 en THF proporcionó el diol **200**, producto de la reducción del grupo aldehído exclusivamente. A continuación, se ensayó la hidrogenación del doble enlace en el diol **200** con lo que obtendríamos la α -DL-carbatalopiranos. Sin embargo, sólo fue posible aislar producto de partida junto con una mezcla compleja de productos en menor proporción.

Se procedió entonces a la protección de los grupos hidroxilo libres en **200** con Ac_2O , lo cual condujo al derivado diacetilado **201**. Dicho compuesto, en condiciones de hidrogenación, empleando Pd soportado sobre carbono como catalizador proporcionó **202**, un derivado protegido de la α -DL-6-desoxicarbatalopiranososa **16d** (Esquema 130).



Esquema 130

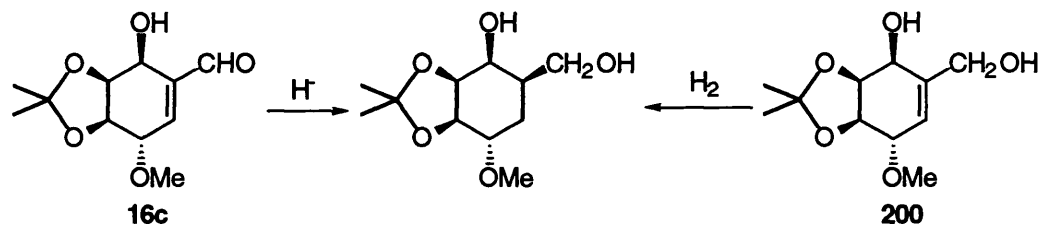
El resultado esperado de este proceso era únicamente la hidrogenación del doble enlace, lo cual nos hubiera conducido a la molécula objetivo inicial. Sin embargo, el producto final obtenido es la α -DL-6-desoxicarbatalopiranososa, cuya formación podría explicarse de acuerdo con una eliminación del grupo acetilo catalizada por Pd^{128} seguida de hidrogenación del nuevo doble enlace formado (Esquema 131).



Esquema 131

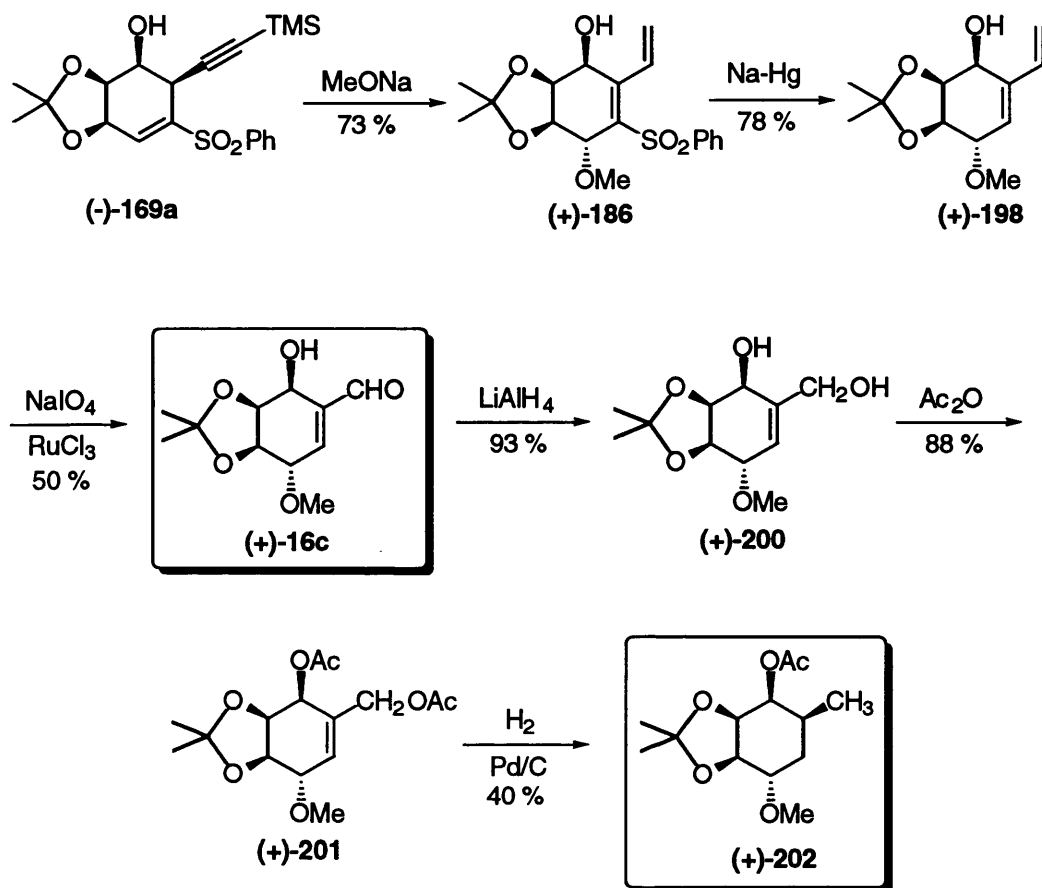
¹²⁸ C. H. Tran, D. H. G. Crout. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 2403-2406.

Actualmente, seguimos trabajando en la obtención de la α -DL-carbatalopiranos, mediante la hidrogenación catalítica del diol **200** empleando otros catalizadores y diferentes presiones de hidrógeno, así como en la adición conjugada de hidruro al sistema α,β -insaturado en **16c** (Esquema 132).



Esquema 132

Finalmente, se llevó a cabo la ruta para acceder a **16c** y **202** en forma enantioméricamente pura, partiendo de la vinilsulfona (-)-**169a**. El tratamiento de ésta con MeONa proporcionó el dieno (+)-**186**, que tras desulfonilación y oxidación del doble enlace exocíclico con NaIO₄, RuCl₃ condujo al esqueleto fundamental de las rancinamicinas (+)-**16c**. La reducción del grupo carbonilo con LiAlH₄, acetilación del diol resultante y, finalmente, hidrogenación dio lugar a la α -D-6-desoxicarbatalopiranososa (+)-**202** (Esquema 133).



Esquema 133

III.4. - CONCLUSIONES.

En este capítulo, se ha llevado a cabo la síntesis, tanto en forma racémica como enantioméricamente pura, de un análogo del anillo A de la 1 α , 25-dihidroxivitamina D₃, del compuesto cabeza de serie de las rancinamicinas y de la α -DL- y α -D-6-desoxicarbatalopiranosas. Es de destacar la versatilidad de la ruta sintética empleada que parte del aducto **15**, el cual ya había sido descrito en la literatura³⁸ pero cuyo potencial sintético no había sido aprovechado en toda su extensión.

Así, tras la apertura regio- y estereoselectiva del puente oxigenado en **168** con el acetiluro de litio adecuado, se obtienen **169a** ó **169b**, cuyo diferente comportamiento en medio básico (MeONa) ha permitido, por una parte, la obtención del anillo A de la vitamina D₃ modificado y, por otra parte, el acceso al dieno **186**. Éste último, compuesto altamente funcionalizado con estereoquímica bien definida en cada uno de sus centros estereogénicos, ha abierto una nueva vía de síntesis para obtener carba-azúcares y compuestos derivados, como son las rancinamicinas y la α -DL- y α -D-6-desoxicarbatalopiranosas. Actualmente, en nuestro grupo de investigación, nos encontramos optimizando alguna de las etapas de esta ruta sintética para poder obtener otros carba-azúcares, como la α -DL-carbatalopiranosas.

Es importante hacer notar que estos carba-azúcares pueden obtenerse en forma enantioméricamente pura, dado que ha sido resuelto ópticamente el alcohol **166** y la estereoquímica absoluta de cada uno de los centros estereogénicos en la vinilsulfona (-)-**168** ha sido determinada inequívocamente mediante difracción de rayos X de su precursor (-)-**174**.

Finalmente, se ha realizado una aproximación sintética a una vitamina D modificada en el anillo A, por acoplamiento de **16a** con el fragmento C/D adecuado. En este punto, estamos realizando diferentes ensayos con el fin de alcanzar las condiciones adecuadas para efectuar dicho acoplamiento y así, poder llevar a cabo la hidrogenación del dienino **184** y realizar el estudio de la transposición sigmatrópica 1,7-[H] que nos permitiría obtener la vitamina D modificada.

³⁸ O. De Lucchi, V. Lucchini, L. Pasquatto, G. Modena. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 596-604.

CAPÍTULO IV

IV.1. - Materiales y métodos generales.

IV.2. - Cicloadiciones de furanos sustituidos con *E*-1,2-*bis*-(fenilsulfonil)etileno y fenilsulfonilacetileno.

IV.3. - Síntesis de 1-(hidroximetil)conduritól C.

IV.4. - Aproximación sintética al análogo de la pericosina B.

IV.5. - Síntesis del análogo del anillo A de la vitamina D.

IV.6. - Síntesis de rancinamicinas y de α -DL- y α -D-6-desoxicarbatalopiranosas.

IV. - PARTE EXPERIMENTAL.

IV.1.- Materiales y métodos generales.

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argon. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas y a través de un septum ajustado al matraz de reacción. Las reacciones a 0 °C, -20 °C y -78 °C se realizaron utilizando un baño de agua/hielo, CCl₄/hielo seco y acetona/hielo seco, respectivamente. Cuando no se hace mención de la temperatura, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Los disolventes utilizados se purificaron por destilación: THF y Et₂O sobre Na y benzofenona, CH₃CN, CH₂Cl₂, DMF, *i*-Pr₂NH, piridina, TMEDA, tolueno y Et₃N sobre CaH₂, quinolina sobre polvo de Zn y MeOH sobre Mg y I₂. El ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) fue preconcentrado antes de su uso por lavado con disolución acuosa al 5 % de NaHCO₃. El *n*-BuLi (disolución 1.6 M en hexano, Aldrich), el *s*-BuLi (disolución 1.3 M en ciclohexano, Aldrich), el *t*-BuLi (1.7 M en pentano, Aldrich) y el MeLi (1.6 M en Et₂O, Fluka) fueron valorados antes de su uso.¹²⁹

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E. Merck 230-400 mesh, y como eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254), utilizando espectroscopía UV ($\lambda=254$ nm) e inmersión en disolución ácida de vainillina, ácido fosfomolibdico al 10% en etanol o disolución básica de KMnO₄.

Los puntos de fusión se midieron en un tubo capilar, utilizando un aparato Büchi 512 o Gallenkamp, y están sin corregir.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) y de carbono 13 (¹³C RMN) se realizaron en aparatos Brüker AM-300 ó Varian VXR-300S, utilizando CDCl₃ o CD₃OD como disolventes, y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia

¹²⁹ S. C. Watson, J. E. Eastham. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168.

interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ). En cada caso se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; m, multiplete; ax, axial; ec, ecuatorial.

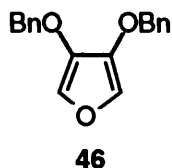
Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en aparatos Perkin-Elmer 781 ó 257. Se indican las bandas características en cm^{-1} .

Las rotaciones específicas, $[\alpha]_D$, se han medido en un polarímetro Perkin-Elmer 241, en células de cuarzo de un decímetro de longitud, a las concentraciones que en cada caso se indican y en CHCl_3 como disolvente.

Los análisis elementales se realizaron en el servicio de microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid.

IV.2. - CICLOADICIONES DE FURANOS SUSTITUIDOS CON *E*-1,2-*bis*-(FENILSULFONIL)ETILENO Y FENILSULFONILACETILENO.

IV.2.1. - Síntesis de 3,4-dibenciloxifurano, **46**.^{17b}



A una disolución del ácido 3,4-dibenciloxifurano-2,5-dicarboxílico **59** (3.46 g, 9.4 mmol) en quinolina (38 ml) se le añadieron Cu(acac)₂ (25 mg, 0.1 mmol) y Cu (1.40 g, 22.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo 4 h. y, a continuación, se destiló a vacío hasta eliminación de la quinolina. El residuo se suspendió en Et₂O y se filtró sobre celita. Se lavó sucesivamente con H₂SO₄ 2N, H₂O, NaHCO₃ 5 % y H₂O. Posteriormente, se dejaron secar las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. Tras la purificación cromatográfica utilizando como eluyente Hex:AcOEt 20:1, se obtuvo **46** (0.82 g, 31 %) como un sólido blanco.

Datos de **46**:

R_f = 0.31 (Hex:AcOEt 20:1), Pf: 82-83 °C

IR (KBr): 3040, 2910, 1630, 1580, 1500, 1460, 1370, 1320, 1200, 1160, 1000, 770, 730.

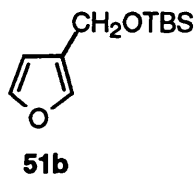
¹H RMN (CDCl₃): 4.96 (s, 4 H, CH₂), 6.92 (s, 2 H, H-2 y H-5), 7.30-7.44 (m, 10 H, Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 73.1, 124.8, 127.6, 128.0, 128.4, 136.4, 140.7.

Microanálisis: Calculado para C₁₈H₁₆O₃: C, 77.14; H, 5.71. Encontrado: C, 77.24; H, 5.90.

^{17b} S. Jiang, G. Singh. *Tetrahedron* 1998, 54, 4697-4753.

IV.2.2. - Síntesis de 3-(*t*-butildimetilsililoximetil)furano, **51b**.



Se disolvió 3-(hidroximetil)furano **51a** (0.09 ml, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (10.00 ml) y se añadieron Et₃N (0.21 ml, 1.5 mmol) y TfOTBS (0.35 ml, 1.5 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 h., tras lo cual fue hidrolizada con K₂CO₃ sólido y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente Hex:AcOEt 10:1, obteniéndose **51b** (212 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

Datos de **51b**:

R_f = 0.35 (Hex:AcOEt 2:1)

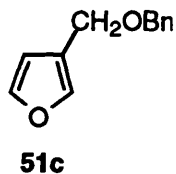
IR (CCl₄): 3020, 2940, 1770, 1480, 1270, 1150, 850.

¹H RMN (CDCl₃): 0.10 (s, 6 H, 2 Me), 0.94 (s, 9 H, *t*-Bu), 4.61 (s, 2 H, CH₂), 6.38 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz, H-4), 7.37 (s, 1 H, H-2), 7.38 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, H-5).

¹³C RMN (CDCl₃): -4.7, 26.0, 57.5, 109.7, 125.8, 139.4, 143.2.

Microanálisis: Calculado para C₁₁H₂₀O₂Si: C, 62.26; H, 9.43. Encontrado: C, 62.41; H, 9.61.

IV.2.3. - Síntesis de 3-(benciloximetil)furano, **51c**.



A una disolución de 3-(hidroximetil)furano **51a** (0.09 ml, 1.0 mmol) en THF (10.00 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaH (143 mg, 3.6 mmol), BnBr (0.48 ml, 4.1 mmol) y TBAI (cantidades catalíticas). Se agitó durante 26 h. y se hidrolizó con H₂O. Se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano). De este modo, se obtuvo **51c** (188 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

Datos de **51c**:

R_f 0.41 (Hex:AcOEt 2:1)

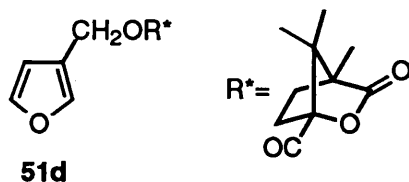
IR (CCl₄): 3010, 2920, 2850, 1500, 1450, 1360, 1150, 930.

¹H RMN (CDCl₃): 4.24 (s, 2 H, CH₂), 4.36 (s, 2 H, CH₂), 6.29 (s, 1 H, H-4), 7.10-7.26 (m, 7 H, CH₂Ph, H-2 y H-5).

¹³C RMN (CDCl₃): 63.5, 72.0, 110.6, 128.2, 128.2, 128.6, 140.9, 143.6.

Microanálisis: Calculado para C₁₂H₁₂O₂: C, 76.60; H, 6.38. Encontrado: C, 76.45; H, 6.50.

IV.2.4 - Síntesis de (-)-3-(canfanoiloximetil)furano, **51d**.



A una disolución de 3-(hidroximetil)furano **51a** (0.04 ml, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (5.10 ml) se añadieron Et₃N (0.18 ml, 1.3 mmol), cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoflo (276 mg, 1.3 mmol) y DMAP (cantidades catalíticas). Después de agitar durante 2 días, la reacción se hidrolizó con HCl 0.5 N. El crudo se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. La purificación en columna cromatográfica (Hex:AcOEt 10:1) proporcionó **51d** (139 mg, 100 %) como un sólido blanco.

140

Datos de **51d**:

$[\alpha]_D^{25}$ -14.4 (*c* 1.4, CHCl₃)

R_f = 0.46 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 94-95 °C

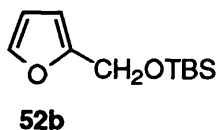
IR (KBr): 2900, 1780, 1750, 1570, 1500, 1450, 1410, 1380, 1310, 1280, 1240.

¹H RMN (CDCl₃): 0.83 (s, 3 H, Me), 0.96 (s, 3 H, Me), 1.50 (s, 3 H, Me), 1.56-1.65 (m, 1 H, CH₂), 1.82-2.10 (m, 2 H, CH₂), 2.32-2.42 (m, 1 H, CH₂), 5.09 (s, 2 H, CH₂), 6.39 (s, 1 H, H-3), 7.35 (s, 1 H, H-1), 7.46 (s, 1 H, H-4).

¹³C RMN (CDCl₃): 9.6, 16.5, 16.6, 28.8, 30.4, 54.2, 54.7, 58.5, 90.9, 110.5, 119.8, 142.0, 143.5, 167.3, 177.9.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₁₈O₅: C, 64.75; H, 6.48. Encontrado: C, 64.60; H, 6.59.

IV.2.5. - Síntesis de 2-(*t*-butildimetilsililoximetil)furano, **52b**.



Según el procedimiento descrito en el apartado IV.2.2, a partir de 2-(hidroximetil)furano **52a** (0.09 ml, 1.0 mmol) se obtuvo **52b** (212 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

Datos de **52b**:

R_f = 0.35 (Hex:AcOEt 2:1)

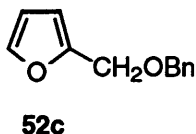
IR (CCl₄): 3020, 2940, 1770, 1530, 1480, 1270, 1150, 850.

¹H RMN (CDCl₃): 0.11 (s, 6 H, 2 Me), 0.93 (s, 9 H, *t*-Bu), 4.66 (s, 2 H, CH₂), 6.24 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz, H-3), 6.33 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 3.0 Hz, H-4), 7.38 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz, H-5).

^{13}C RMN (CDCl_3): -5.3, 25.9, 58.1, 107.2, 110.1, 142.0, 157.0.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$: C, 62.26; H, 9.43. Encontrado: C, 62.38; H, 9.30.

IV.2.6. - Síntesis de 2-(benciloximetil)furano, **52c**.



Seguendo el procedimiento descrito en el apartado IV.2.3, a partir de **52a** (1.8 ml, 0.02 mol) se obtuvo **52c** (3.61 g, 96 %) como un aceite incoloro.

Datos de **52c**:

$R_f = 0.41$ (Hex:AcOEt 2:1)

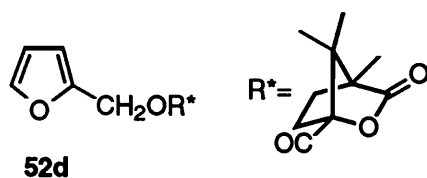
IR (CCl_4): 3010, 2920, 2850, 1470, 1360, 1150.

^1H RMN (CDCl_3): 4.40 (s, 2 H, CH_2), 4.46 (s, 2 H, CH_2), 6.24-6.27 (m, 2 H, H-3 y H-4), 7.20-7.34 (m, 6 H, CH_2Ph y H-5).

^{13}C RMN (CDCl_3): 63.9, 72.0, 109.5, 110.4, 127.8, 128.0, 128.5, 138.0, 143.0.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 76.60; H, 6.38. Encontrado: C, 76.43; H, 6.54.

IV.2.7. - Síntesis de (-)-2-(canfanoiloximetil)furano, **52d**.



De forma análoga al apartado IV.2.4, a partir de 2-(hidroximetil)furano **52a** (0.04 ml, 0.5 mmol) se obtuvo **52d** (139 mg, 100 %) como un sólido blanco.

Datos de **52d**:

$[\alpha]^{25}_D$ -19.0 (*c* 2.1, CHCl₃)

R_f 0.46 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 67-68 °C

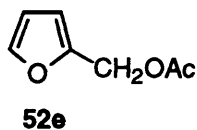
IR (KBr): 2900, 1780, 1740, 1500, 1450, 1380, 1340, 1310, 1280, 1100, 1060, 930.

¹H RMN (CDCl₃): 0.80 (s, 3 H, Me), 0.93 (s, 3 H, Me), 1.01 (s, 3 H, Me), 1.54-1.63 (m, 1 H, CH₂), 1.80-1.98 (m, 2 H, CH₂), 2.30-2.40 (m, 1 H, CH₂), 5.10 (d, 1 H, *J*= 12.8 Hz, CH₂), 5.17 (d, 1 H, *J*= 13.1 Hz, CH₂), 6.28 (dd, 1 H, *J*= 1.7, 3.4 Hz, H-4), 6.38 (d, 1 H, *J*= 3.4 Hz, H-3), 7.34 (d, 1 H, *J*= 1.7 Hz, H-5).

¹³C RMN (CDCl₃): 9.6, 16.5, 16.6, 28.9, 30.4, 54.2, 54.6, 58.6, 90.9, 110.6, 111.3, 143.4, 148.6, 167.1, 178.0.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₁₈O₅: C, 64.75; H, 6.48. Encontrado: C, 64.85; H, 6.60.

IV.2.8. - Síntesis de 2-(acetoximetil)furano, **52e**.



A una disolución de 2-(hidroximetil)furano **52a** (0.9 ml, 10 mmol) en piridina (51.0 ml) se le añadió Ac₂O (9.6 ml, 102 mmol) y DMAP (cantidades catalíticas). Se agitó durante 12 h. y se hidrolizó con HCl 0.5 N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, el cual fue filtrado y el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 20:1). Se obtuvo así **52e** (700 mg, 50 %) como un aceite incoloro.

Datos de **52e**:

$R_f = 0.41$ (Hex:AcOEt 10:1)

IR (CCl_4): 3160, 3140, 2960, 1750, 1510, 1450, 1380, 1250, 1160, 1030, 930.

^1H RMN (CDCl_3): 2.02 (s, 3 H, Me), 5.01 (s, 2 H, CH_2), 6.31 (dd, 1 H, $J = 2.0, 3.4$ Hz, H-4), 6.36 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-3), 7.38 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-5).

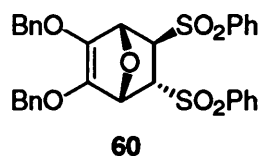
^{13}C RMN (CDCl_3): 20.5, 55.7, 110.3, 143.0, 149.3, 170.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$: C, 60.00; H, 5.71. Encontrado: C, 60.18; H, 5.83.

IV.2.9. - Procedimiento general para las cicloadiciones Diels-Alder con *E*-1,2-bis-(fenilsulfonil)etileno.

A una disolución de *E*-1,2-bis-(fenilsulfonil)etileno **A** en CH_2Cl_2 (10 ml/mmol) se le añadió el furano correspondiente (3 equivalentes). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna, utilizando el eluyente apropiado en cada caso.

IV.2.9.1. - Síntesis de 2,3-bis-(benciloximetil)-5-*endo*-6-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **60**.



La reacción entre **A** (182 mg, 0.59 mmol) y el furano **46** (495 mg, 1.77 mmol) en CH₂Cl₂ (6.0 ml) durante 24 h. proporcionó, tras la purificación en columna cromatográfica (Hex:AcOEt 5:1), el cicloaducto **60** (347 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

Datos de **60**:

R_f = 0.29 (Hex:AcOEt 2:1)

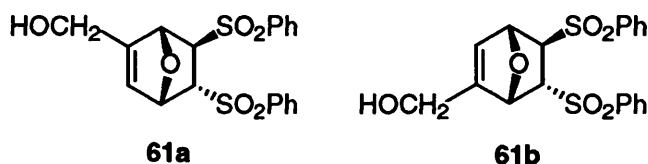
IR (CCl₄): 3080, 2950, 1690, 1590, 1500, 1450, 1370, 1310, 1150, 1090, 860, 740, 690.

¹H RMN (CDCl₃): 3.80 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, H-6), 4.18 (dd, 1 H, *J* = 4.0, 4.4 Hz, H-5), 4.73 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 4.0 Hz, H-4), 4.79 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.89 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, CH₂), 4.95 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, CH₂), 5.00 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, CH₂), 5.15 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, H-1), 7.22-7.30 (m, 10 H, CH₂Ph), 7.39-7.49 (m, 4 H, SO₂Ph), 7.56-7.62 (m, 2 H, SO₂Ph), 7.66-7.71 (m, 2 H, SO₂Ph), 7.76-7.79 (m, 2 H, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 67.0, 67.5, 73.1, 73.8, 79.5, 80.9, 127.9, 128.2, 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.3, 129.4, 134.3, 136.3, 136.5, 136.6, 136.7, 138.7.

Microanálisis: Calculado para C₃₂H₂₈O₇S₂: C, 65.31; H, 4.76. Encontrado: C, 65.50; H, 4.86.

IV.2.9.2. - Síntesis de 5-*endo*-6-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-2-(hidroximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **61a** y 6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-2-(hidroximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **61b**.



Mediante reacción de **A** (20 mg, 0.06 mmol) con 3-(hidroximetil)furano **51a** (0.02 ml, 0.19 mmol) en CH₂Cl₂ (1.00 ml) durante 19 h. se obtuvo, tras la purificación por

cromatografía (Hex:AcOEt 5:1), la mezcla inseparable de **61a** y **61b** (19 mg, 76 %) en proporciones 6:4 respectivamente.

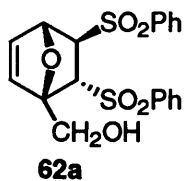
Datos de **61a** y **61b**:

R_f = 0.23 (Hex:AcOEt 1:1)

^1H RMN (CDCl_3): 3.56 (d, 1 H, J = 4.8 Hz, H-5 de **61b**), 3.71 (d, 1 H, J = 4.4 Hz, H-6 de **61a**), 4.09 (d, 2 H, J = 6.6 Hz, CH_2 de **61b**), 4.23 (t, 1 H, J = 4.4 Hz, H-6 de **61b**), 4.26 (t, 1 H, J = 4.4 Hz, H-5 de **61a**), 4.32 (d, 1 H, J = 14.3 Hz, CH_2 de **61a**), 4.42 (d, 1 H, J = 14.3 Hz, CH_2 de **61a**), 4.58-4.60 (m, 2 H, OH de **61a** y OH de **61b**), 5.24 (d, 1 H, J = 4.4 Hz, H-4 de **61a**), 5.30 (s, 1 H, H-4 de **61b**), 5.33 (d, 1 H, J = 4.4 Hz, H-1 de **61b**), 5.39 (d, 1 H, J = 1.1 Hz, H-1 de **61a**), 6.43 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, H-3 de **61b**), 6.54 (dd, 1 H, J = 1.5, 2.9 Hz, H-3 de **61a**), 7.38-7.93 (m, 20 H, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 58.0, 59.5, 67.1, 67.8, 67.9, 77.2, 80.5, 82.7, 82.8, 83.7, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.5, 129.5, 129.5, 129.6, 129.9, 130.9, 131.0, 134.4, 134.4, 134.4, 134.6, 134.9, 137.6, 137.9, 138.7, 140.3, 149.6, 152.7.

IV.2.9.3. - Síntesis de 6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-1-(hidroximetil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **62a**.



La cicloadición entre **A** (20 mg, 0.06 mmol) y 2-(hidroximetil)furano **51a** (0.02 ml, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 (1.00 ml) condujo, tras 19 h. de agitación según el procedimiento descrito anteriormente, al cicloaducto **62a** (24 mg, 100 %) como un sólido blanco tras purificación cromatográfica (Hex:AOEt 5:1).

Datos de **62a**:

$R_f = 0.27$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 130-131 °C

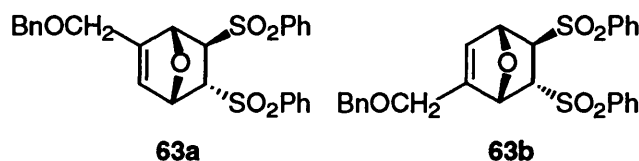
IR (KBr): 3350, 2940, 1460, 1320, 1160, 1100, 770, 700.

^1H RMN (CDCl_3): 3.83 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-5), 4.15 (d, 1 H, $J = 12.9$ Hz, CH_2), 4.32 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz, CH_2), 4.39 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-6), 5.36 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-4), 6.64 (dd, 1 H, $J = 1.5, 5.5$ Hz, H-3), 6.68 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-2), 7.48-7.93 (m, 10 H, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 60.6, 64.0, 70.4, 80.8, 93.3, 128.2, 128.5, 128.9, 129.4, 134.4, 136.8.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$: C, 56.16; H, 4.43. Encontrado: C, 56.26; H, 4.30.

IV.2.9.4. - Síntesis de 2-(benciloximetil)-5-*endo*-6-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **63a** y 2-(benciloximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **63b**.



La cicloadición entre **A** (25 mg, 0.08 mmol) y **51c** (46 mg, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 (0.8 ml) condujo, tras 2 días de reacción y después de cromatografía (Hex:AcOEt 5:1), a una mezcla inseparable de **63a** y **63b**, en proporciones 6:4 respectivamente, como sólido blanco (35 mg, 87%).

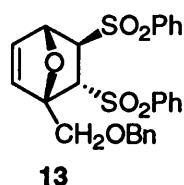
Datos de **63a** y **63b**:

$R_f = 0.41$ (Hex:AcOEt 1:1)

^1H RMN (CDCl_3): 3.64 (d, 1 H, $J=4.8$ Hz, H-5 de **63b**), 3.70 (d, 1 H, $J=4.8$ Hz, H-6 de **63a**), 4.19-4.22 (m, 3 H, CH_2 de **63a** y H-6 de **63b**), 4.29 (t, 1 H, $J=4.4$ Hz, H-5 de **63a**), 4.41-4.52 (m, 4 H, CH_2 de **63a** y CH_2 de **63b**), 4.55 (d, 1 H, $J=12.1$ Hz, CH_2 de **63a**), 4.64 (d, 1 H, $J=11.8$ Hz, CH_2 de **63a**), 5.24 (d, 1 H, $J=4.4$ Hz, H-4 de **63a**), 5.31 (d, 1 H, $J=4.4$ Hz, H-1 de **63b**), 5.32 (d, 1 H, $J=1.5$ Hz, H-4 de **63b**), 5.36 (d, 1 H, $J=1.5$ Hz, H-1 de **63a**), 6.46 (d, 1 H, $J=1.5$ Hz, H-3 de **63b**), 6.52 (d, 1 H, $J=1.5$ Hz, H-3 de **63a**), 7.29-7.74 (m, 30 H, CH_2Ph y SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 64.6, 64.8, 66.6, 66.9, 67.5, 68.0, 72.6, 72.6, 80.0, 80.4, 82.4, 82.9, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 129.4, 129.4, 131.0, 131.4, 134.2, 134.3, 134.3, 134.4, 136.8, 137.6, 137.8, 137.9, 139.0, 139.1, 147.4, 149.6.

IV.2.9.5. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **13**.



La reacción de **A** (0.74 g, 2.4 mmol) con 2-(benciloximetil)furano **52c** (1.36 g, 7.2 mmol) en CH_2Cl_2 (24 ml) se agitó durante 3 días y, después de cromatografía en Hex:AcOEt 10:1, dio lugar a **13** (0.93 g, 78 %) como un sólido blanco.

Datos de **13**:

$R_f=0.21$ (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 180-181 °C

IR (KBr): 3080, 2960, 1750, 1460, 1325, 1160, 1110, 1090, 760, 700.

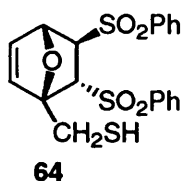
^1H RMN (CDCl_3): 3.77 (d, 1 H, $J=4.4$ Hz, H-5), 3.87 (d, 1 H, $J=11.7$ Hz, CH_2), 4.24 (d, 1 H, $J=11.7$ Hz, CH_2), 4.36 (d, 1 H, $J=11.7$ Hz, CH_2), 4.37 (d, 1 H, $J=4.4$ Hz, H-6),

4.43 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 5.28 (s, 1 H, H-4), 6.55 (s, 2 H, H-2 y H-3), 7.15-7.85 (m, 15 H, CH₂Ph y SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 64.3, 67.0, 70.4, 73.4, 81.1, 92.6, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.9, 129.2, 129.2, 129.8, 134.0, 134.1, 134.9, 136.7, 137.2, 140.3.

Microanálisis: Calculado para C₂₆H₂₄O₆S₂: C, 62.90; H, 4.84. Encontrado: C, 62.73; H, 4.68.

IV.2.9.6. - Síntesis de 6-endo-5-exo-bis-(fenilsulfonil)-1-(mercaptometil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 64.



La reacción de A (50 mg, 0.16 mmol) con 2-(mercaptometil)furano **49** (0.05 ml, 0.49 mmol) en CH₂Cl₂ (2.00 ml) durante 24 h. y siguiendo el procedimiento general, dio lugar, después de cromatografía (Hex:AcOEt 5:1), a **64** (47 mg, 70 %) como un sólido blanco.

Datos de **64**:

$R_f = 0.30$ (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 135-136 °C

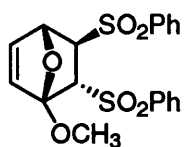
IR (KBr): 3330, 2920, 1580, 1480, 1450, 1320, 1180, 1150, 1080, 800.

¹H RMN (CDCl₃): 1.16 (t, 1 H, $J = 8.8$ Hz, SH), 3.24 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, CH₂), 3.74 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-5), 4.41 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-6), 5.26 (s, 1 H, H-4), 6.57 (s, 2 H, H-2 y H-3), 7.38-7.83 (m, 10 H, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 26.1, 64.9, 71.3, 80.7, 92.8, 128.4, 128.6, 129.4, 129.5, 130.0, 134.4, 135.1, 137.1, 138.4, 140.4.

Microanálisis: Calculado para C₁₉H₁₈O₅S₃: C, 54.03; H, 4.26. Encontrado: C, 53.90; H, 4.36.

IV.2.9.7. - Síntesis de 6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-1-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 14.



En la reacción de **A** (500 mg, 1.6 mmol) con 2-metoxifurano **48** (0.45 ml, 4.9 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) se obtuvo, tras 4 h. de agitación, **14** (650 mg, 100 %) como un sólido blanco.

Datos de 14:

R_f = 0.32 (Hex:AcOEt 2:1)

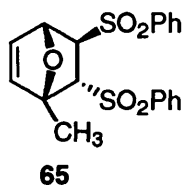
IR (KBr): 3000, 1750, 1500, 1450, 1300, 1210, 1150, 750, 680.

¹H RMN (CDCl₃): 3.33 (s, 3 H, Me), 3.79 (d, 1 H, J = 4.8 Hz, H-5), 4.00 (d, 1 H, J = 4.8 Hz, H-6), 5.22 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, H-4), 6.60 (dd, 1 H, J = 1.1, 5.9 Hz, H-3), 6.70 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-2), 7.45-7.50 (m, 4 H, SO₂Ph), 7.51-7.63 (m, 2 H, SO₂Ph), 7.69 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.78 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 55.2, 65.2, 65.6, 68.9, 112.5, 126.9, 128.6, 128.8, 129.2, 129.3, 129.6, 130.0, 135.1, 140.4, 151.5

Microanálisis: Calculado para C₁₉H₁₈O₆S₂: C, 56.16; H, 4.43. Encontrado: C, 56.24; H, 4.30.

IV.2.9.8. - Síntesis de 6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 65.



La reacción de la disulfona **A** (50 mg, 0.16 mmol) con 2-metilfurano **50** (0.04 ml, 0.48 mmol) en CH₂Cl₂ (4.00 ml), siguiendo el procedimiento general y tras 24 h. de reacción proporcionó **65** (62 mg, 100 %) como un sólido blanco, después de cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1).

Datos de **65**:

R_f = 0.21 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 93-94 °C

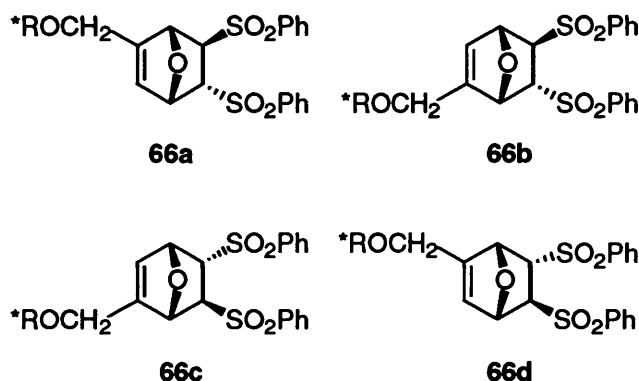
IR (KBr): 3010, 1585, 1450, 1330, 1180, 1150, 1090, 790, 750.

¹H RMN (CDCl₃): 1.77 (s, 3 H, Me), 3.79 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz, H-5), 3.88 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, H-6), 5.21 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, H-4), 6.51 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 5.5 Hz, H-3), 6.64 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, H-2), 7.52-7.69 (m, 10 H, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 18.2, 70.2, 71.0, 80.4, 89.2, 128.3, 128.4, 128.8, 129.4, 129.9, 134.2, 134.2, 134.9, 140.3.

Microanálisis: Calculado para C₁₉H₁₈O₅S₂: C, 58.46; H, 4.62. Encontrado: C, 58.56; H, 4.75.

IV.2.9.9. - Síntesis de (1*S**, 4*R**, 5*R**, 6*R**)-2-(canfanoiloximetil)-5-*endo*-6-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **66a**; (1*R**, 4*S**, 5*R**, 6*R**)-2-(canfanoiloximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **66b**; (1*R**, 4*S**, 5*S**, 6*S**)-2-(canfanoiloximetil)-5-*endo*-6-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **66c** y (1*S**, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-2-(canfanoiloximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **66d**.



La reacción de **A** (30 mg, 0.10 mmol) y 3-(canfanoiloximetil)furano **51d** (81 mg, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 ml), después de 2 días y tras columna cromatográfica (Hex:AcOEt 5:1), condujo a una mezcla inseparable de los regioisómeros **66a/66c** y **66b/66d** en proporciones 6:4 como sólido blanco (21 mg, 37%). Rendimiento global: 100%.

Datos de la mezcla **66a**, **66b**, **66c** y **66d**:

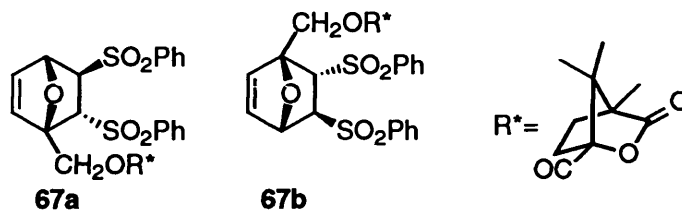
R_f = 0.31 (Hex:AcOEt 1:1)

¹H RMN (CDCl₃): 0.91 (s, Me), 0.93 (s, Me), 0.98 (s, Me), 0.99 (s, Me), 0.99 (s, Me), 1.01 (s, Me), 1.05 (s, Me), 1.07 (s, Me), 1.18 (s, Me), 1.58-1.68 (m, 6 H, CH₂), 1.88-2.18 (m, 8 H, CH₂), 2.38-2.50 (m, 2 H, CH₂), 3.61 (d, 2 H, J = 4.4 Hz), 3.76 (d, 1 H, J = 4.4 Hz), 3.78 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 4.21 (t, 1 H, J = 4.4 Hz), 4.22 (t, 1 H, J = 4.4 Hz), 4.30 (t, 1 H, J = 4.4 Hz), 4.30 (t, 1 H, J = 4.4 Hz), 4.88 (d, 1 H, J = 14.8 Hz, CH₂), 4.93 (s, 2 H,

CH₂), 5.01 (d, 1 H, J = 14.7 Hz, CH₂), 5.18 (s, 2 H, CH₂), 5.29-5.38 (m, 10 H), 6.55 (s, 2 H), 6.69 (s, 2 H), 7.51-7.90 (m, 40 H, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 16.7, 16.7, 16.7, 16.7, 28.9, 28.9, 29.7, 30.6, 30.8, 30.8, 54.3, 54.8, 54.8, 59.6, 59.8, 64.9, 66.7, 66.7, 67.1, 67.2, 67.7, 80.0, 80.4, 82.4, 82.8, 82.9, 90.9, 91.0, 91.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.7, 128.7, 129.5, 129.5, 129.6, 129.9, 133.6, 134.3, 134.4, 134.4, 134.5, 134.6, 134.9, 134.9, 135.1, 138.8, 140.3, 143.5, 144.0, 144.0, 146.3, 167.0, 167.2, 177.9.

IV.2.9.10 - Síntesis de (1*R, 4*S**, 5*R**, 6*R**)-1-(canfanoiloximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 67a y (1*S**, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-1-(canfanoiloximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 67b.**



La cicloadición entre A (20 mg, 0.06 mmol) y 2-(canfanoiloximetil)furano **52d** (54 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (0.6 ml) condujo tras 24 h. a reflujo y después de cromatografía (Hex:AcOEt 5:1), a una mezcla inseparable de **67a** y **67b** como sólido blanco (18 mg, 85%). Rendimiento global: 100 %.

Datos de la mezcla **67a** y **67b**:

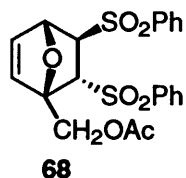
R_f = 0.28 (Hex:AcOEt 1:1)

¹H RMN (CDCl₃): 1.02 (s, 3 H, Me), 1.04 (s, 3 H, Me), 1.09 (s, 3 H, Me), 1.14 (s, 3 H, Me), 1.15 (s, 3 H, Me), 1.58 (s, 3 H, Me), 1.68-1.77 (m, 2 H, CH₂), 1.90-2.10 (m, 4 H, CH₂), 2.32-2.51 (m, 2 H, CH₂), 3.77 (d, 1 H, J = 4.4 Hz, H-5 de **67a** o H-6 de **67b**), 3.78

(d, $J = 4.1$ Hz, H-6 de **67b** o H-5 de **67a**), 4.46 (d, 2 H, $J = 4.4$ Hz, H-6 de **67a** y H-5 de **67b**), 4.86 (d, 1 H, $J = 12.8$ Hz, CH₂), 4.87 (d, 1 H, $J = 12.8$ Hz, CH₂), 5.03 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz, CH₂), 5.07 (d, 1 H, $J = 12.8$ Hz, CH₂), 5.41 (s ancho, 2 H, H-4 de **67a** y de **67b**), 6.69 (s ancho, 4 H, H-2 y H-3 de **67a** y de **67b**), 7.48-7.84 (m, 20 H, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 16.1, 16.2, 16.2, 16.3, 16.3, 16.4, 24.9, 28.5, 28.5, 30.0, 30.4, 53.9, 53.9, 54.4, 54.5, 58.3, 64.0, 64.0, 64.3, 69.3, 67.2, 76.8, 80.6, 80.6, 89.9, 90.1, 110.2, 110.9, 127.6, 128.0, 128.2, 128.3, 129.1, 129.2, 129.2, 129.2, 129.4, 133.8, 133.9, 133.9, 134.5, 136.9, 137.2, 139.9, 148.2, 166.2, 166.3, 177.6, 177.6.

IV.2.9.11. - Síntesis de 1-(acetoximetil)-6-*endo*-5-*exo*-bis-(fenilsulfonil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **68**.



La cicloadición entre **A** (279 mg, 0.91 mmol) y el furano **52e** (380 mg, 2.70 mmol) en CH₂Cl₂ (9.1 ml) se agitó durante 3 días. Posteriormente, tras purificación en columna cromatográfica (Hex:AcOEt 5:1), se obtuvo el cicloaducto **68** como un sólido blanco (320 mg, 79%).

Datos de **68**:

$R_f = 0.44$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 153-155 °C

IR (KBr): 3020, 2980, 1750, 1450, 1320, 1230, 1150, 1080, 900, 760.

¹H RMN (CDCl₃): 1.88 (s, 3 H, Me), 3.72 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-5), 4.10 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-6), 4.56 (d, 1 H, $J = 12.8$ Hz, CH₂), 4.65 (d, 1 H, $J = 12.7$ Hz, CH₂), 5.21 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-4), 6.53 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.7$ Hz, H-3), 6.57 (d, 1 H, $J = 5.7$ Hz, H-2), 7.41-7.82 (m, 10 H, SO₂Ph).

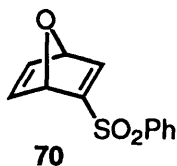
^{13}C RMN (CDCl_3): 20.6, 64.4, 65.1, 70.2, 81.1, 90.4, 128.3, 128.4, 128.9, 129.4, 129.8, 134.4, 134.9, 136.6, 136.9, 140.3, 169.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}_2$: C, 56.25; H, 4.46. Encontrado: C, 56.13; H, 4.56.

IV.2.10. - Procedimiento general para las reacciones de cicloadición Diels-Alder entre furano y derivados y fenilsulfonilacetileno **B**.

A una disolución de **B** en CH_2Cl_2 se añadió el dieno correspondiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y protegida de la luz. Transcurrido el tiempo de reacción correspondiente, se evaporó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando Hex:AcOEt 5:1 como eluyente.

IV.2.10.1. - Síntesis de 2-fenilsulfonil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, **70**.



La reacción entre **B** (20 mg, 0.12 mmol) y furano (20 eq.) en CH_2Cl_2 (1.2 ml) se agitó durante 6 días. La purificación del crudo de reacción proporcionó el cicloaducto **70** como un aceite incoloro (9 mg, 32 %), junto al producto de partida **B** (9 mg, 45 %).

Datos de **70**:

R_f = 0.35 (Hex:AcOEt 2:1)

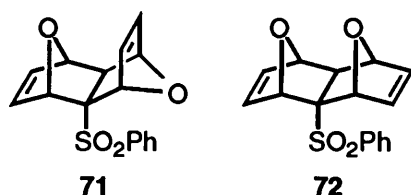
IR (CCl_4): 3580, 2920, 2830, 1710, 1660, 1340, 1090.

^1H RMN (CDCl_3): 5.39 (s, 1 H, H-1), 5.65 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-4), 6.99 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-5), 7.07 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-6), 7.56 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO_2Ph), 7.66 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-3), 7.67 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, SO_2Ph), 7.89 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 82.5, 84.2, 127.9, 129.4, 133.9, 136.7, 142.2, 143.8, 152.8, 159.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$: C, 61.54; H, 4.27. Encontrado: C, 61.39; H, 4.41.

IV.2.10.2. - Síntesis de *exo-endo*-2-fenilsulfonil-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodeca-4,9-dieno, **71** y *exo-exo*-2-fenilsulfonil-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodeca-4,9-dieno, **72**.



Se agitó la mezcla de fenilsulfonilacetileno **B** (20 mg, 0.12 mmol) y furano (600 eq.) durante 17 días. Una vez purificado el crudo de reacción se obtuvieron **71** (20 mg, 55 %) y **72** (11 mg, 30 %), ambos como sólidos blancos.

Datos de **71**:

$R_f = 0.26$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 145-146 °C

IR (KBr): 2920, 2850, 1760, 1710, 1370, 1090, 890.

^1H RMN (CDCl_3): 3.03 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-7), 4.46 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-8), 4.74 (s, 1 H, H-1), 4.79 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-6), 4.98 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-3), 6.35 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.9$ Hz, H-4), 6.45 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.9$ Hz, H-5), 6.59 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-

9), 6.88 (dd, 1 H, $J = 1.5, 5.5$ Hz, H-10), 7.53 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO₂Ph), 7.63 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, SO₂Ph), 7.91 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 55.6, 77.7, 78.3, 78.4, 81.4, 85.7, 128.5, 129.8, 133.6, 133.8, 136.5, 136.7, 138.5, 138.8.

Microanálisis: Calculado para C₁₆H₁₄O₄S: C, 63.58; H, 4.64. Encontrado: C, 63.41; H, 4.51.

Datos de **72**:

$R_f = 0.41$ (Hex:AcOEt 1:5), Pf: 198-200 °C

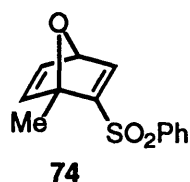
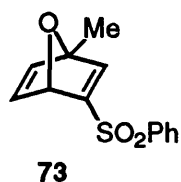
IR (KBr): 2920, 2840, 1710, 1660, 1640, 1370, 1090.

¹H RMN (CDCl₃): 2.07 (s, 1 H, H-7), 4.80 (d, 2 H, $J = 1.8$ Hz, H-6 y H-8), 5.29 (s, 2 H, H-1 y H-3), 6.50 (dd, 2 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-5 y H-9), 6.85 (dd, 2 H, $J = 1.5, 5.5$ Hz, H-4 y H-10), 7.52 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.62 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.73 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 59.8, 82.0, 82.7, 86.6, 128.7, 128.8, 133.6, 137.7, 140.4, 141.7.

Microanálisis: Calculado para C₁₆H₁₄O₄S: C, 63.58; H, 4.64. Encontrado: C, 63.44; H, 4.52.

IV.2.10.3. - Síntesis de 3-fenilsulfonil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, 73 y 2-fenilsulfonil-1-metil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, 74.



La reacción entre el fenilsulfonilacetileno **B** (25 mg, 0.15 mmol) y 2-metilfurano **50** (8 eq.) proporcionó, siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito y tras 4 días de

reacción, los cicloaductos **73** (11 mg, 28%) y **74** (3 mg, 25 %) como aceites incoloros y el cicloaducto **75** (3 mg, 6 %) como un sólido blanco (véase IV.2.10.4).

Datos de **73**:

R_f = 0.44 (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl₄): 3400, 1720, 1370, 1260, 1160, 1100.

¹H RMN (CDCl₃): 1.82 (s, 3 H, Me), 5.30 (d, 1 H, J = 1.9 Hz, H-4), 6.77 (d, 1 H, J = 5.4 Hz, H-6), 7.06 (dd, 1 H, J = 1.5, 5.4 Hz, H-5), 7.45 (s, 1 H, H-2), 7.58 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.63 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.88 (d, 2 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 16.3, 82.4, 118.9, 126.8, 127.9, 128.6, 129.4, 133.8, 136.7, 145.1, 155.1.

Microanálisis: Calculado para C₁₃H₁₂O₃S: C, 62.90; H, 4.84. Encontrado: C, 62.83; H, 4.73.

Datos de **74**:

R_f = 0.31 (Hex:AcOEt 2:1)

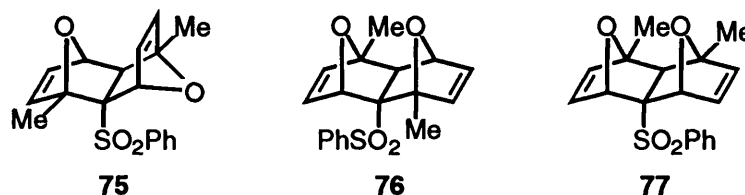
IR (CCl₄): 3400, 2940, 2890, 1720, 1330, 1160, 1100.

¹H RMN (CDCl₃): 1.65 (s, 1 H, Me), 5.52 (t, 1 H, J = 2.0 Hz, H-4), 6.86 (d, 1 H, J = 4.9 Hz, H-6), 6.99 (dd, 1 H, J = 2.0, 5.4 Hz, H-5), 7.57 (t, 2 H, J = 7.8 Hz, SO₂Ph), 7.66 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.72 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, H-3), 7.86 (d, 2 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 15.2, 82.7, 127.9, 129.2, 129.4, 133.7, 143.2, 147.1, 156.0.

Microanálisis: Calculado para C₁₃H₁₂O₃S: C, 62.90; H, 4.84. Encontrado: C, 62.79; H, 4.78.

IV.2.10.4. - Síntesis de *exo-endo*-2-fenilsulfonil-1,6-dimetil-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1³,6.0²,7]dodeca-4,9-dieno, **75**; *exo-exo*-2-fenilsulfonil-1,6-dimetil-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1³,6.0²,7]dodeca-4,9-dieno, **76** y *exo-exo*-7-fenilsulfonil-1,3-dimetil-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1³,6.0²,7]dodeca-4,9-dieno, **77**.



La reacción entre **B** (100 mg, 0.6 mmol) y 2-metilfurano **50** (38 eq.) permitió aislar, después de 41 días de reacción, los cicloaductos "pincer" **75** (45 mg, 23 %), **76** y **77** (80 mg, 41 %, mezcla inseparable en proporciones **76**:**77** 2:1) como sólidos blancos, junto a los monocicloaductos **73** (18 mg, 12 %) y **74** (17 mg, 11 %).

Datos de **75**:

$R_f = 0.48$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 148-150 °C

IR (KBr): 3420, 2930, 2880, 1590, 1450, 1395, 1350, 1310, 1160, 1150, 1090.

¹H RMN (CDCl₃): 1.41 (s, 3 H, Me C-6), 1.67 (s, 3 H, Me C-1), 2.62 (s, 1 H, H-7), 4.22 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-8), 5.01 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-3), 6.25 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 6.42 (dd, 1 H, $J = 2.0, 5.9$ Hz, H-4), 6.53 (dd, 1 H, $J = 2.0, 5.4$ Hz, H-9), 6.79 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-10), 7.52 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.62 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.89 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 16.2, 18.7, 64.7, 77.2, 81.2, 87.0, 90.6, 128.4, 129.7, 133.4, 135.2, 138.2, 139.2, 139.6, 143.5.

Microanálisis: Calculado para C₁₈H₁₈O₄S: C, 65.45; H, 5.45. Encontrado: C, 65.29; H, 5.56.

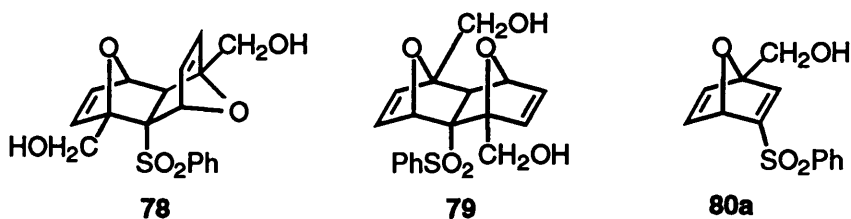
Datos de **76** y **77**:

$R_f = 0.46$ (Hex:AcOEt 1:2)

^1H RMN (CDCl_3): 1.45 (s, 6 H, 2 Me de **77**), 1.83 (s, 1 H, H-7 de **76**), 1.95 (s, 3 H, Me C-1 de **76**), 1.99 (s, 1 H, H-2 de **77**), 2.10 (s, 3 H, Me C-6 de **76**), 4.55 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-8 de **76**), 4.72 (d, 2 H, $J = 1.9$ Hz, H-6 y H-8 de **77**), 5.33 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-3 de **76**), 6.18 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-5 de **76**), 6.40 (dd, 1 H, $J = 1.5, 5.4$ Hz, H-9 de **76**), 6.49 (dd, 2 H, $J = 1.9, 5.4$ Hz, H-5 y H-9 de **77**), 6.80 (d, 2 H, $J = 5.4$ Hz, H-4 y H-10 de **77**), 6.86 (dd, 1 H, $J = 1.5, 5.4$ Hz, H-4 de **76**), 6.88 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-10 de **76**), 7.44-7.72 (m, 10 H, SO_2Ph de **76** y **77**).

^{13}C RMN (CDCl_3): 15.3 (**76**), 15.6 (**76**), 18.5 (**77**), 65.1 (**76**), 67.5 (**77**), 77.8 (**77**), 80.3 (**76**), 80.8 (**76**), 87.5 (**76**), 87.5 (**77**), 90.0 (**77**), 90.3 (**76**), 91.7 (**76**), 128.2 (**77**), 128.4 (**77**), 129.0 (**76**), 129.1 (**76**), 133.2 (**77**), 133.3 (**76**), 137.4 (**77**), 137.8 (**76**), 140.4 (**76**), 140.4 (**77**), 141.6 (**76**), 142.2 (**76**), 145.9 (**77**), 146.4 (**76**).

IV.2.10.5. - Síntesis de *exo-endo*-2-fenilsulfonil-1,6-bis-(hidroximetil)-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodeca-4,9-dieno, **78; *exo-exo*-2-fenilsulfonil-1,6-bis-(hidroximetil)-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]-dodeca-4,9-dieno, **79** y 1-(hidroximetil)-3-fenilsulfonil-7-oxabicyclo[2.2.1]-hepta-2,5-dieno, **80a**.**



La reacción de **B** (100 mg, 0.6 mmol) y 2-(hidroximetil)furano **52a** (472 mg, 4.8 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) proporcionó, después de 2 días de agitación, los compuestos **78** (71

mg, 33 %) y **79** (34 mg, 16 %) como sólidos blancos y el compuesto **80a** (18 mg, 11 %) como un aceite incoloro. Asimismo, se recuperaron 40 mg (40 %) del producto de partida **B**.

Datos de 78:

R_f = 0.25 (Hex:AcOEt 1:20), Pf: 163-165 °C

IR (KBr): 3490, 2940, 2880, 2590, 1460, 1300, 1160, 1100, 1050, 870, 770, 740, 700.

¹H RMN (CD₃OD): 2.73 (s, 1 H, H-7), 3.65 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, CH₂ C-6), 3.70 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, CH₂ C-6), 4.13 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, CH₂ C-1), 4.19 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, CH₂ C-1), 4.36 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, H-8), 5.19 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, H-3), 6.33 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, H-5), 6.50 (dd, 1 H, J = 1.8, 5.5 Hz, H-4), 6.54 (dd, 1 H, J = 1.8, 5.5 Hz, H-9), 6.68 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, H-10), 7.56 (t, 2 H, J = 8.1 Hz, SO₂Ph), 7.67 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.89 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CD₃OD): 61.1, 62.1, 62.5, 79.6, 84.0, 89.1, 91.1, 93.0, 129.6, 131.1, 134.2, 134.7, 136.4, 138.8, 140.5, 141.5.

Microanálisis: Calculado para C₁₈H₁₈O₆S: C, 59.67; H, 4.97. Encontrado: C, 59.52; H, 4.89.

Datos de 79:

R_f = 0.12 (Hex:AcOEt 1:20), Pf: 166-168 °C

IR (KBr): 3910, 3440, 2530, 1450, 1390, 1300, 1240, 1150, 1090, 1040, 990, 910, 860.

¹H RMN (CD₃OD): 2.03 (s, 1 H, H-7), 3.82 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, CH₂), 3.87 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, CH₂), 4.31 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, CH₂), 4.51 (d, 1 H, J = 12.5 Hz, CH₂), 4.86 (d, 1 H, J = 2.2 Hz, H-8), 5.47 (d, 1 H, J = 1.8 Hz, H-3), 6.45 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, H-5), 6.57 (dd, 1 H, J = 1.8, 5.5 Hz, H-9), 6.80 (dd, 1 H, J = 1.5, 5.5 Hz, H-4), 6.94 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, H-10), 7.55 (t, 2 H, J = 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.66 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, SO₂Ph), 7.74 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, SO₂Ph).

^{13}C RMN (CD_3OD): 60.2, 61.3, 64.7, 79.7, 82.1, 90.2, 92.2, 95.3, 129.8, 130.4, 134.9, 139.4, 141.1, 141.6, 143.0, 144.0.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 59.67; H, 4.97. Encontrado: C, 59.61; H, 4.83.

Datos de **80a**:

$R_f = 0.53$ (Hex:AcOEt 1:5)

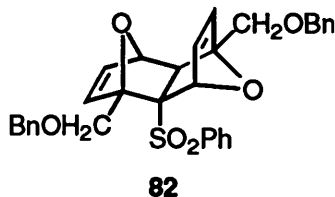
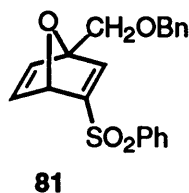
IR (CCl_4): 3350, 2920, 1720, 1160, 940.

^1H RMN (CDCl_3): 4.24 (s ancho, 2 H, CH_2), 5.42 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-4), 6.84 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-6), 7.09 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.2$ Hz, H-5), 7.54-7.60 (m, 3 H, H-2 y SO_2Ph), 7.68 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, SO_2Ph), 7.89 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 60.6, 82.8, 97.6, 128.0, 129.5, 134.0, 138.4, 141.6, 145.6, 151.8, 160.9.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$: C, 59.09; H, 4.54. Encontrado: C, 59.21; H, 4.41.

IV.2.10.6. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-3-fenilsulfonil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, 81 y *exo-endo*-1,6-bis-(benciloximetil)-2-fenilsulfonil-11,12-dioxatetraciclo[6.2.1.1³,6.0²,7]dodeca-4,9-dieno, 82.



La reacción de **B** (50 mg, 0.3 mmol) con el furano **52c** (9 eq.) en CH_2Cl_2 (3 ml) permitió obtener, después de 6 días de agitación, los cicloaductos **81** (32 mg, 30 %) y **82** (8 mg, 5 %), ambos como aceites incoloros, recuperándose producto de partida **B** (15 mg, 30 %).

Datos de 81:

$R_f = 0.55$ (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl_4): 2950, 2880, 1160, 1100, 1040.

^1H RMN (CDCl_3): 4.03 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.07 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, CH_2), 4.63 (d, 1 H, $J = 12.1$ Hz, CH_2), 4.68 (d, 1 H, $J = 12.1$ Hz, CH_2), 5.40 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, H-4), 6.85 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-6), 7.08 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-5), 7.37-7.34 (m, 5 H, CH_2Ph), 7.57 (t, 3 H, $J = 8.1$ Hz, H-2 y SO_2Ph), 7.67 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, SO_2Ph), 7.89 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 67.0, 73.7, 82.9, 96.1, 127.9, 128.0, 128.5, 129.4, 133.9, 137.3, 142.3, 145.0, 152.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$: C, 67.80; H, 5.08. Encontrado: C, 67.67; H, 5.19.

Datos de 82:

$R_f = 0.69$ (Hex:AcOEt 1:1)

IR (CCl_4): 3400, 2930, 2880, 1660, 1380, 1160, 1110.

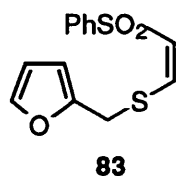
^1H RMN (CDCl_3): 2.89 (s, 1 H, H-7), 3.60 (d, 1 H, $J = 10.7$ Hz, CH_2), 3.65 (d, 1 H, $J = 10.7$ Hz, CH_2), 4.01 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, CH_2), 4.32 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, CH_2), 4.34 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-8), 4.53 (d, 2 H, $J = 1.8$ Hz, CH_2), 4.63 (s, 2 H, CH_2), 4.99 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz, H-3), 6.27 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-5), 6.40 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-4), 6.59 (dd, 1 H, $J = 1.8, 5.5$ Hz, H-9), 6.72 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-10), 7.30-7.41 (m, 12 H, CH_2Ph y SO_2Ph), 7.55 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO_2Ph), 7.83 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 60.7, 68.3, 69.2, 73.5, 73.9, 78.5, 83.4, 87.7, 88.1, 90.1, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 129.9, 133.4, 134.5, 136.8, 137.7, 138.4.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$: C, 70.85; H, 5.54. Encontrado: C, 70.78; H, 5.60.

IV.2.10.7. - Síntesis de Z-1-fenilsulfonil-2-[(2'-fúril)-metiltio]etileno,

83.



La reacción de **B** (25 mg, 0.15 mmol) con el furano **49** (10 eq.) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) permitió obtener el compuesto **83** (30 mg, 71 %) como un sólido blanco, después de 4 días de agitación. Además se recuperó el producto de partida **B** (6 mg, 24 %).

Datos de **83**:

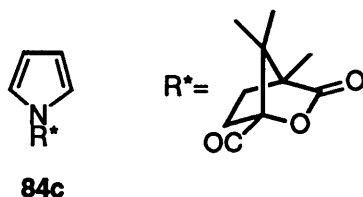
R_f = 0.45 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 65-67 °C

IR (KBr): 2950, 1730, 1600, 1550, 1460, 1320, 1160, 1100.

¹H RMN (CDCl₃): 3.94 (s, 2 H, CH₂), 6.23 (d, 1 H, J = 10.3 Hz, H-1), 6.24 (dd, 1 H, J = 0.7, 3.3 Hz, H-3'), 6.32 (dd, 1 H, J = 1.8, 3.3 Hz, H-4'), 7.15 (d, 1 H, J = 10.3 Hz, H-2), 7.36 (dd, 1 H, J = 0.7, 1.8 Hz, H-5'), 7.53 (t, 2 H, J = 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.62 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, SO₂Ph), 7.96 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 31.5, 108.9, 110.6, 122.9, 127.1, 129.1, 133.4, 143.0, 145.1, 149.6.

Microanálisis: Calculado para C₁₃H₁₂O₃S₂: C, 55.71; H, 4.29. Encontrado: C, 55.60; H, 4.18.

IV.2.11. - Síntesis de N-[(1S)-canfanoil]pirrol, **84c**.

A una disolución de pirrol (0.21 ml, 2.98 mmol) en DMF (8.90 ml) enfriada a 0 °C, se añadió NaH (179 mg, 4.47 mmol) y cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoilo (942 mg, 4.97 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex: AcOEt 5:1) obteniéndose **84c** (609 mg, 83 %) como un sólido blanco.

Datos de **84c**:

$[\alpha]^{25}_D$ -4.8 (c 1.4, CHCl₃)

R_f = 0.83 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 44-45 °C

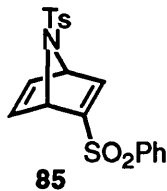
IR (KBr): 3400, 3210, 3040, 1800, 1710, 1600, 1560, 1480, 1370, 1340, 1170, 1110.

¹H RMN (CDCl₃): 0.95 (s, 3 H, Me), 1.09 (s, 3 H, Me), 1.13 (s, 3 H, Me), 1.67-1.76 (m, 1 H, CH₂), 1.90-2.00 (m, 1 H, CH₂), 2.08-2.17 (m, 1 H, CH₂), 2.45-2.55 (m, 1 H, CH₂), 6.24 (t, 2 H, J = 1.9 Hz, H-3 y H-4), 7.56 (t, 2 H, J = 1.9 Hz, H-2 y H-5).

¹³C RMN (CDCl₃): 9.2, 16.4, 16.7, 28.6, 32.3, 53.9, 54.9, 92.1, 113.1, 120.5, 165.0, 177.1.

Microanálisis: Calculado para C₁₄H₁₇NO₃: C, 68.02; H, 6.88. Encontrado: C, 67.91; H, 6.98.

IV.2.12. - Síntesis de *N*-*p*-toluensulfonil-2-fenilsulfonil-7-azabicyclo-[2.2.1]hepta-2,5-dieno, **85**.



A una disolución de **B** (56 mg, 0.34 mmol) en xileno (0.14 ml) se le añadió *N-p*-toluensulfonilpirrol **84a** (15 mg, 0.07 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante un día. Posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) aislándose el cicloaducto **85** (16 mg, 60 %) como un aceite incoloro junto con el producto de partida **84a** (5 mg, 33 %).

Datos de **85**:

R_f 0.40 (Hex:AcOEt 1:1)

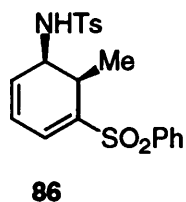
IR (CCl₄): 3180, 2920, 2860, 1160, 1090.

¹H RMN (CDCl₃): 2.43 (s, 3 H, Me), 5.13 (s, 1 H, H-1), 5.35 (m, 1 H, H-4), 6.77-6.82 (m, 2 H, H-5 y H-6), 7.29 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H-3), 7.54-7.80 (m, 9 H, SO₂Ph y SO₂Ar).

¹³C RMN (CDCl₃): 21.6, 67.4, 68.7, 128.0, 128.2, 128.3, 129.4, 129.5, 130.0, 134.0, 141.6, 143.7, 144.3, 151.0.

Microanálisis: Calculado para C₁₉H₁₇NO₄S₂: C, 58.92; H, 4.39. Encontrado: C, 58.81; H, 4.51.

IV.2.13. - Síntesis de (5*R**, 6*R**)-1-fenilsulfonil-6-metil-5-(*p*-toluensulfonilamino)ciclohexa-1,3-dieno, **86**.



A una disolución de **85** (25 mg, 0.06 mmol) en THF (0.60 ml), enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota MeLi (1.6 M Et₂O, 0.05 ml). La reacción se agitó durante 10 min. y se hidrolizó con H₂O. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se dejaron secar

sobre MgSO_4 , evaporándose el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) obteniéndose el compuesto **86** (8 mg, 33 %) como un aceite incoloro.

Datos de **86**:

$R_f = 0.55$ (Hex:AcOEt 1:1)

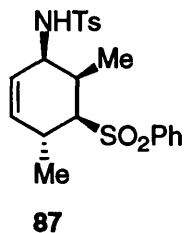
IR (CCl_4): 3350, 2920, 2850, 1670, 1540, 1160.

^1H RMN (CDCl_3): 0.95 (d, 3 H, $J = 7.4$ Hz, Me), 2.46 (s, 3 H, MeAr), 2.63 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, H-6), 3.64 (dd, 1 H, $J = 6.3, 7.7$ Hz, H-5), 4.23 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, NH), 5.83 (dd, 1 H, $J = 6.3, 9.2$ Hz, H-4), 6.23 (dd, 1 H, $J = 5.5, 9.2$ Hz, H-3), 7.06 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-2), 7.31 (t, 2 H, $J = 8.3$ Hz, SO_2Ph), 7.61 (m, 5 H, SO_2Ph y SO_2Ar), 7.83 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 16.6, 21.6, 34.4, 51.9, 124.3, 126.4, 126.9, 128.1, 128.7, 129.0, 129.4, 129.7, 128.8, 137.0.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}_2$: C, 59.55; H, 5.21. Encontrado: C, 59.43; H, 5.12.

IV.2.14. - Síntesis de (3*R**, 4*R**, 5*S**, 6*R**)-5-fenilsulfonil-4,6-dimetil-3-(*p*-toluensulfonilamino)ciclohexeno, **87**.



A una disolución de **85** (26 mg, 0.07 mmol) en THF (0.67 ml) a -78°C , se añadió gota a gota MeLi (1.0 M $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{LiCl}$, 0.20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. A continuación se añadió H_2O y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar

sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) dando lugar al compuesto **87** (9 mg, 32 %) como un aceite incoloro.

Datos de **87**:

R_f = 0.62 (Hex:AcOEt 1:1)

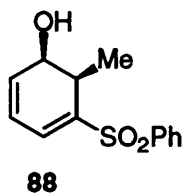
IR (CCl₄): 3390, 3280, 2940, 1720, 1610, 1520, 1170, 1160, 1100, 1080.

¹H RMN (CDCl₃): 1.01 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me), 1.17 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, Me), 2.27-2.18 (m, 1 H, H-4), 2.44 (s, 3 H, MeAr), 2.84-2.89 (m, 1 H, H-6), 3.23 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 10.3 Hz, H-5), 3.36-3.42 (m, 1 H, H-3), 4.51 (d, 1 H, *J* = 6.3 Hz, NH), 5.24-5.29 (m, 1 H, H-2), 5.63 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 10.3 Hz, H-1), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, SO₂Ar), 7.57 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, SO₂Ar), 7.68 (t, 3 H, *J* = 8.3 Hz, SO₂Ar), 7.87 (d, 2 H, *J* = 6.8 Hz, SO₂Ar).

¹³C RMN (CDCl₃): 13.3, 20.1, 21.6, 28.1, 34.2, 54.3, 126.9, 127.9, 129.2, 129.9, 133.6, 137.1, 139.9, 143.8.

Microanálisis: Calculado para C₂₁H₂₅NO₄S₂: C, 60.14; H, 5.97. Encontrado: C, 60.27; H, 5.85.

IV.2.15. - Síntesis de (1*R**, 6*R**)-5-fenilsulfonil-6-metilciclohex-2,4-dienol, **88**.



A una disolución de **70** (25 mg, 0.12 mmol) en THF (1.20 ml) enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota MeLi (1.6 M Et₂O, 0.23 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. Se hidrolizó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante

cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) aislándose el compuesto **88** (9 mg, 30 %) como un aceite incoloro.

Datos de **88**:

$R_f = 0.57$ (Hex:AcOEt 1:1)

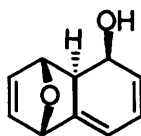
IR (CCl₄): 3450, 2950, 1460, 1430, 1360, 1160, 1100, 940.

¹H RMN (CDCl₃): 1.00 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz, Me), 2.64 (t, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-6), 4.66 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-1), 5.91 (dd, 1 H, $J = 2.2, 9.6$ Hz, H-2), 6.05 (ddd, 1 H, $J = 2.6, 5.5, 9.6$ Hz, H-3), 7.00 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-4), 7.50 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.58 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.86 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 29.7, 39.9, 55.4, 126.6, 127.5, 128.0, 129.0, 129.3, 133.0, 133.4, 155.0.

Microanálisis: Calculado para C₁₃H₁₄O₃S: C, 62.40; H, 5.60. Encontrado: C, 62.34; H, 5.53.

IV.2.16. - Síntesis de (2*R**, 3*S**)-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,6,9-trien-3-ol, **89**.



89

A una disolución de **72** (51 mg, 0.17 mmol) en MeOH (1.7 ml) y CH₂Cl₂ (1.0 ml), se añadió Na₂HPO₄ (94 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y entonces se añadió amalgama de Na (676 mg, 4 g/mmol). La mezcla se agitó durante un día dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El

crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **89** (17 mg, 65 %) como un sólido blanco.

Datos de **89**:

R_f = 0.32 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 67-69 °C

IR (KBr): 3460, 3020, 2910, 2860, 1730, 1410, 1350, 1300, 1100.

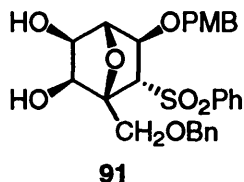
^1H RMN (CDCl_3): 2.21 (d, 2 H, J = 3.9 Hz, H-2 y OH), 4.24 (s, 1 H, H-3), 5.09 (s, 1 H, H-1), 5.18 (s, 1 H, H-8), 5.93 (dd, 1 H, J = 5.4, 9.3 Hz, H-4), 6.07 (d, 1 H, J = 1.9 Hz, H-6), 6.14 (dd, 1 H, J = 4.9, 9.3 Hz, H-5), 6.45 (dd, 1 H, J = 1.5, 5.9 Hz, H-10), 6.55 (dd, 1 H, J = 1.5, 5.9 Hz, H-9).

^{13}C RMN (CDCl_3): 43.6, 63.2, 78.9, 79.0, 114.6, 125.7, 126.5, 133.1, 135.5, 136.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 74.07; H, 6.17. Encontrado: C, 74.18; H, 6.29.

IV.3. - SÍNTESIS DEL 1-(HIDROXIMETIL)CONDURITOL C.

IV.3.1. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-*exo*-diol, **91**.



A una disolución de **13** (500 mg, 1.0 mmol) en CH₃CN (15.20 ml), se le añadió KOH (282 mg, 5.0 mmol) y PMBOH (1.26 ml, 10.0 mmol). Al cabo de 16 h., se hidrolizó con H₂O. La fase acuosa se extrajo con Et₂O, las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. A continuación, se disolvió el crudo de reacción en una mezcla acetona:H₂O 8:1 (8.00 ml acetona, 1.00 ml H₂O) y se añadió Me₃NO·2H₂O (231 mg, 2.02 mmol) y, posteriormente, OsO₄ (2.5% *t*-BuOH) (0.25 ml, 0.02 mmol). La reacción se agitó durante 20 h. Se hidrolizó con unas gotas de NaHSO₃ y se evaporó el disolvente a presión reducida. La purificación del crudo mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) proporcionó el diol **91** (465 mg, 88 %, 2 pasos) como un sólido blanco.

Datos de **91**:

R_f = 0.20 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 96-97 °C

IR (KBr): 3450, 2940, 1620, 1590, 1520, 1450, 1310, 1250, 1150, 1100.

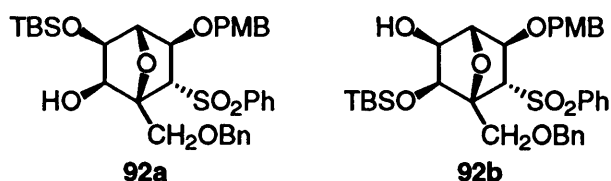
¹H RMN (CDCl₃): 3.18 (s, 1 H, OH), 3.42 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, OH), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.76 (d, 1 H, *J* = 2.6 Hz, H-6), 3.84 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 3.91-4.07 (m, 4 H, H-3, H-5 y CH₂), 4.20 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, CH₂), 4.34 (s, 1 H, H-4), 4.47 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, CH₂), 4.56 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, CH₂), 4.73 (t, 1 H, *J* = 5.5 Hz, H-2), 6.71 (d, 2 H, *J* = 8.4

Hz, $\underline{\text{ArOMe}}$), 6.84 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, $\underline{\text{ArOMe}}$), 7.30 (m, 5 H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 7.45 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO_2Ph), 7.60 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO_2Ph), 7.74 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 55.2, 67.5, 70.4, 71.1, 71.2, 73.8, 79.7, 86.3, 89.6, 113.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.7, 129.4, 129.5, 134.0, 136.7, 137.5, 139.6, 159.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{S}$: C, 63.88; H, 5.70. Encontrado: C, 63.98; H, 5.83.

IV.3.2. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-3-*exo*-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-ol, 92a y 1-(benciloximetil)-2-*exo*-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-*exo*-ol, 92b.



A una disolución de **91** (25 mg, 0.05 mmol) en CH_2Cl_2 (0.50 ml) se añadió Et_3N (0.02 ml, 0.12 mmol) y TfOTBS (0.03 ml, 0.13 mmol). Después de 1.5 h., la reacción se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se añadió K_2CO_3 . El crudo se extrajo con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 10:1) obteniéndose **92a** (28 mg, 90%) y **92b** (3 mg, 10%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **92a**:

$R_f = 0.20$ (Hex:AcOEt 5:1)

IR (CCl_4): 3500, 2940, 2880, 1620, 1520, 1440, 1150, 1090, 670.

^1H RMN (CDCl_3): 0.13, (s, 6 H, 2 Me), 0.92 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.02 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz, OH), 3.72 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH_2), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.97 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH_2), 4.07

(d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 4.10 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-3), 4.14 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-6), 4.17 (s, 1 H, H-4), 4.27 (s, 2 H, CH₂), 4.43 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH₂), 4.56 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH₂), 4.59 (dd, 1 H, $J = 4.4, 6.4$ Hz, H-2), 6.82 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, ArOMe), 7.03 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, ArOMe), 7.32-7.34 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.53 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.68 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.85 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -5.5, -5.3, 25.3, 25.3, 54.8, 66.2, 68.8, 70.7, 70.8, 71.5, 73.0, 79.0, 86.2, 90.1, 113.4, 127.1, 127.3, 127.7, 127.8, 128.5, 128.8, 129.1, 133.5, 137.7, 139.3, 140.3, 159.0.

Microanálisis: Calculado para C₃₄H₄₄O₈SSi: C, 63.75; H, 6.88. Encontrado: C, 63.69; H, 6.74.

Datos de **92b**:

R_f = 0.10 (Hex:AcOEt 5:1)

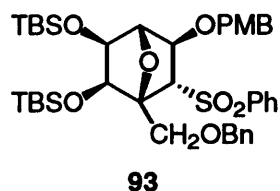
IR (CCl₄): 3500, 2940, 2860, 1620, 1590, 1420, 1310, 1150, 1090, 860, 670.

¹H RMN (CDCl₃): 0.15 (s, 6 H, 2 Me), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.04 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, OH), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.90 (s, 2 H, CH₂), 3.97 (dd, 1 H, $J = 6.4, 8.8$ Hz, H-3), 4.00 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-5), 4.10 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 4.11 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-6), 4.28 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 4.37 (s, 1 H, H-4), 4.56 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 4.67 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 4.86 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-2), 6.79 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, ArOMe), 6.92 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, ArOMe), 7.30-7.36 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.51 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.67 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.80 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -5.2, -5.1, 18.2, 25.6, 55.2, 66.6, 68.9, 71.0, 71.2, 72.2, 73.8, 79.6, 86.5, 90.2, 113.7, 127.6, 127.8, 128.0, 128.3, 128.8, 129.3, 129.4, 133.8, 137.8, 140.0, 159.3.

Microanálisis: Calculado para C₃₄H₄₄O₈SSi: C, 63.75; H, 6.88. Encontrado: C, 63.80; H, 6.93.

IV.3.3. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-2,3-*exo*-bis-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptano, 93.



A una disolución del diol **91** (134 mg, 0.26 mmol) en DMF (2.6 ml), se le añadió ImH (105 mg, 1.55 mmol) y TBSCl (234 mg, 1.55 mmol). La reacción se agitó durante 19 h. A continuación, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 10:1). Así, se obtuvo **93** (150 mg, 78 %) como un aceite incoloro.

Datos de **93**:

R_f = 0.30 (Hex:AcOEt 5:1)

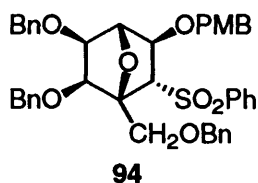
IR (CCl₄): 3020, 2940, 2860, 1620, 1520, 1470, 1310, 1150, 1090, 670.

¹H RMN (CDCl₃): 0.08 (s, 3 H, Me), 0.09 (s, 3 H, Me), 0.11 (s, 3 H, Me), 0.12 (s, 3 H, Me), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.94 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.78-3.82 (m, 4 H, H-6 y OMe), 4.02 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.06 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H-3), 4.07 (d, 1 H, *J* = 13.2 Hz, CH₂), 4.10 (d, 1 H, *J* = 2.9 Hz, H-5), 4.15 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.25 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz, CH₂), 4.31 (s, 1 H, H-4), 4.52 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.64 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.72 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H-2), 6.79 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, ArOMe), 6.95 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, ArOMe), 7.30-7.33 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.50 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz, SO₂Ph), 7.66 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.81 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz, SO₂Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): -5.1, -4.4, -4.2, -3.9, 25.9, 26.2, 29.7, 55.2, 67.1, 69.0, 70.9, 73.6, 73.7, 80.0, 86.8, 90.7, 113.7, 127.5, 127.9, 128.0, 128.2, 129.0, 129.2, 129.3, 133.8, 138.0, 140.1, 159.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{SSi}_2$: C, 66.12; H, 7.99. Encontrado: C, 66.03; H, 7.86.

IV.3.4. - Síntesis de 2,3-*exo*-dibenciloxi-1-(benciloximetil)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **94.**



A una disolución del diol **91** (233 mg, 0.48 mmol) en THF (4.80 ml), se le añadió NaH (72 mg, 1.79 mmol), BnBr (0.21 ml, 1.79 mmol) y TBAI (cantidades catalíticas). La reacción se agitó durante 18 h. A continuación, se hidrolizó con H_2O , se extrajo con Et_2O y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 20:1). Se obtuvo así **94** (260 mg, 77 %) como un sólido blanco.

Datos de **94**:

R_f = 0.40 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 142-144 °C

IR (KBr): 3060, 2940, 1620, 1520, 1380, 1310, 1250, 1150, 1090, 740, 700.

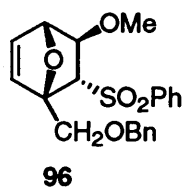
^1H RMN (CDCl_3): 3.45 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 3.80 (s, 3 H, OMe), 3.92 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-3), 4.00-4.09 (m, 3 H, CH_2 , H-5 y H-6), 4.17 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 4.23 (d, 1 H, J = 10.3 Hz, CH_2), 4.35 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, CH_2), 4.38 (s, 1 H, H-4), 4.43 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 4.51 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, CH_2), 4.58 (d, 2 H, J = 3.4 Hz, CH_2), 4.62

(d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-2), 4.75 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH₂), 6.82 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, ArOMe), 7.00 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, ArOMe), 7.26-7.65 (m, 20 H, CH₂Ph y SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 55.2, 66.4, 69.1, 71.2, 72.9, 73.4, 74.1, 78.3, 78.9, 79.6, 83.7, 89.9, 113.7, 127.4, 127.7, 127.8, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.0, 129.1, 129.6, 133.8, 137.5, 137.6, 138.0, 139.4, 159.3.

Microanálisis: Calculado para C₄₂H₄₂O₈S: C, 71.39; H, 5.95. Encontrado: C, 71.27; H, 5.82.

IV.3.5. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **96**.



A una disolución de la disulfona **13** (1.35 g, 2.7 mmol) en CH₃CN (41 ml), se le añadió KOH (0.76 g, 13.6 mmol) y MeOH (21 ml, 512.0 mmol). La reacción se agitó durante 12 h. Se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, evaporando posteriormente el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1), obteniendo **96** (0.88 g, 84 %) como un aceite incoloro.

Datos de **96**:

$R_f = 0.20$ (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl₄): 2940, 1530, 1450, 1370, 1230, 1150, 1110, 680.

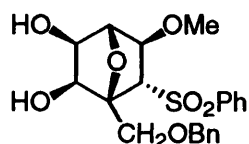
¹H RMN (CDCl₃): 3.18 (s, 3 H, OMe), 3.75 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-6), 3.94 (s, 2 H, CH₂), 3.96 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-5), 4.52 (s, 2 H, CH₂), 4.95 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-4), 6.52 (d, 2

H, $J = 1.5$ Hz, H-2 y H-3), 7.29-7.38 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.53 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.65 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.88 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 57.7, 67.4, 68.7, 73.4, 83.0, 85.2, 90.2, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3, 129.2, 133.8, 134.7, 136.4, 137.7, 140.0.

Microanálisis: Calculado para C₂₁H₂₂O₅S: C, 65.28; H, 5.70. Encontrado: C, 65.14; H, 5.60.

IV.3.6. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-*exo*-diol, **97**.



97

A una disolución de **96** (61 mg, 0.16 mmol) en una mezcla acetona:H₂O 8:1 (1.6 ml acetona, 0.2 ml H₂O) se le añadió Me₃NO·2H₂O (36 mg, 0.32 mmol) y OsO₄ (2.5% *t*-BuOH) (0.04 ml, 3.2×10⁻³ mmol). Se agitó durante 1.5 h. La reacción se hidrolizó con unas gotas de NaHSO₃ y se evaporó el disolvente a vacío. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1), obteniendo así el diol **97** (59 mg, 88 %) como un sólido blanco.

Datos de **97**:

$R_f = 0.27$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 70-72 °C

IR (KBr): 3450, 2940, 1540, 1460, 1420, 1320, 1160, 1090, 680.

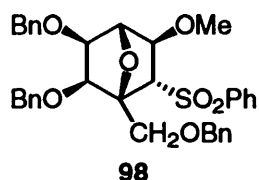
¹H RMN (CDCl₃): 3.05 (s, 3 H, OMe), 3.53 (s ancho, 1 H, OH), 3.61 (s, 1 H, OH), 3.81 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-6), 3.83 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH₂), 3.95 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 4.05 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 4.14-4.15 (m, 1 H, H-3), 4.40 (s, 1 H, H-4), 4.49 (d, 1 H,

$J = 12.2$ Hz, CH₂), 4.61 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂), 4.75-4.81 (m, 1 H, H-2), 7.28-7.36 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.54 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz, SO₂Ph), 7.67 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, SO₂Ph), 7.88 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 57.2, 67.1, 69.7, 71.0, 71.3, 73.6, 82.2, 86.2, 89.8, 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 129.4, 134.2, 137.6, 139.4.

Microanálisis: Calculado para C₂₁H₂₄O₇S: C, 60.00; H, 5.71. Encontrado: C, 60.15; H, 5.85.

IV.3.7. - Síntesis de 2,3-*exo*-dibenciloxi-1-(benciloximetil)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **98**.



A una disolución del diol **97** (47 mg, 0.11 mmol) en THF (1.10 ml), se le añadió NaH (18 mg, 0.45 mmol), BnBr (0.05 ml, 0.45 mmol) y TBAI (cantidades catalíticas). La reacción se agitó durante 3.5 h. A continuación, se hidrolizó con H₂O. Se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 10:1). Se aisló así **98** (58 mg, 87 %) como un aceite incoloro.

Datos de **98**:

$R_f = 0.34$ (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl₄): 2940, 1710, 1500, 1450, 1370, 1310, 1220, 1150, 1100, 1060, 1010, 700, 670.

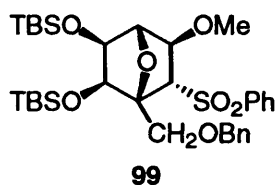
¹H RMN (CDCl₃): 3.07 (s, 3 H, OMe), 3.33 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz, CH₂), 3.93 (dd, 1 H, $J = 1.1, 3.0$ Hz, H-5), 3.95 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz, H-6), 4.01-4.05 (m, 2 H, CH₂ y H-3), 4.31 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz, CH₂), 4.44 (d, 2 H, $J = 5.9$ Hz, CH₂ y H-4), 4.48 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz,

CH₂), 4.65 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-2), 4.68 (d, 2 H, J = 4.4 Hz, CH₂), 4.78 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, CH₂), 7.25-7.45 (m, 17 H, CH₂Ph y SO₂Ph), 7.60-7.69 (m, 3 H, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 57.1, 66.3, 68.8, 73.0, 73.4, 74.1, 78.2, 79.0, 82.0, 83.5, 89.9, 127.4, 127.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 129.1, 133.9, 136.6, 137.5, 137.6, 137.9, 139.2.

Microanálisis: Calculado para C₃₅H₃₆O₇S: C, 70.00; H, 6.00. Encontrado: C, 69.90; H, 5.91.

IV.3.8. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-2,3-*exo-bis*-(*t*-butildimetilsililoxi)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, **99**.



Según el procedimiento descrito en el apartado IV.3.3, a partir del diol **97** (200 mg, 0.50 mmol), imidazol (195 mg, 2.86 mmol) y TBSCl (431 mg, 2.86 mmol) en DMF (5 ml), tras 2 días de reacción, se obtuvo **99** (272 mg, 84 %) como un aceite incoloro.

Datos de **99**:

R_f = 0.28 (Hex:AcOEt 5:1)

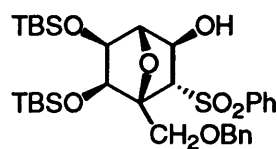
IR (CCl₄): 2940, 2860, 1530, 1480, 1450, 1310, 1150, 1100, 900, 840.

¹H RMN (CDCl₃): 0.04 (s, 3 H, Me), 0.04 (s, 3 H, Me), 0.10 (s, 3 H, Me), 0.12 (s, 3 H, Me), 0.82 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.00 (s, 3 H, OMe), 3.67 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, CH₂), 3.89 (s, 2 H, H-5 y H-6), 3.95 (d, 1 H, J = 11.4 Hz, CH₂), 4.07 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-3), 4.26 (s, 1 H, H-4), 4.44 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, CH₂), 4.55 (d, 1 H, J = 11.8 Hz, CH₂), 4.69 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-2), 7.21-7.29 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.46 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.60 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.82 (d, 2 H, J = 7.0 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -5.1, -4.5, -4.2, -3.9, 25.9, 26.2, 57.0, 67.0, 68.6, 73.6, 73.6, 73.6, 82.7, 86.6, 90.7, 127.5, 127.8, 128.0, 128.2, 129.2, 133.9, 137.9, 140.0.

Microanálisis: Calculado para C₃₃H₅₂O₇SSi₂: C, 61.11; H, 8.02. Encontrado: C, 61.00; H, 7.92.

IV.3.9. - Síntesis de 1-(benciloximetil)-5,6-*exo*-bis-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-*endo*-fenilsulfonil-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-*exo*-ol, 100.



100

Se disolvió la sulfona **93** (50 mg, 0.07 mmol) en una mezcla CH₂Cl₂:H₂O 20:1 (1.34 ml CH₂Cl₂, 0.07 ml H₂O) y se le añadió DDQ (30 mg, 0.13 mmol). Se agitó durante 19 h. y se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. Se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. A continuación, se dejaron secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvo así el alcohol **100** (44 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

Datos de **100**:

R_f = 0.36 (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CH₂Cl₂): 3450, 2940, 1530, 1460, 1320, 1160, 1090, 680.

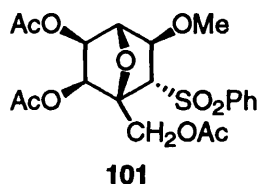
¹H RMN (CDCl₃): 0.10 (s, 3 H, Me), 0.11 (s, 3 H, Me), 0.14 (s, 3 H, Me), 0.16 (s, 3 H, Me), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu), 0.95 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.79 (dd, 1 H, *J* = 1.0, 2.7 Hz, H-2), 3.80 (d, 1 H, *J* = 11.1 Hz, CH₂), 4.06 (d, 1 H, *J* = 11.1 Hz, CH₂), 4.17 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H-5), 4.18 (s, 1 H, H-4), 4.37 (s ancho, 1 H, H-3), 4.53 (d, 1 H, *J* = 11.8 Hz, CH₂), 4.58 (d, 1 H, *J* =

11.8 Hz, CH₂), 4.73 (d, 1 H, $J = 5.7$ Hz, H-6), 7.32-7.33 (m, 5 H, CH₂Ph), 7.56 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.68 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.90 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -5.1, -4.5, -4.2, -3.9, 25.9, 26.2, 67.2, 71.3, 73.1, 73.3, 73.8, 74.6, 90.4, 90.9, 127.7, 127.8, 128.0, 128.4, 129.4, 134.0, 137.7, 140.1.

Microanálisis: Calculado para C₃₂H₅₀O₇SSi₂: C, 60.57; H, 7.89. Encontrado: C, 60.50; H, 7.99.

IV.3.10. - Síntesis de 2,3-*exo*-diacetoxi-1-(acetoximetil)-6-*endo*-fenilsulfonil-5-*exo*-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, 101.



A una disolución de **98** (21 mg, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ (0.35 ml) se añadió HBr (4.1 M AcOH) (0.60 ml, 0.09 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A continuación, se hidrolizó la mezcla con H₂O y disolución acuosa de NaOH al 5%. El residuo se extrajo con AcOEt y se lavó con disolución acuosa de NaOH al 5%. La fase orgánica se dejó secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Tras su purificación por cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1), se obtuvo **101** (12 mg, 58 %) como un aceite incoloro.

Datos de 101:

R_f = 0.27 (Hex:AcOEt 1:1)

IR (CCl₄): 2960, 1760, 1460, 1380, 1320, 1170, 1100.

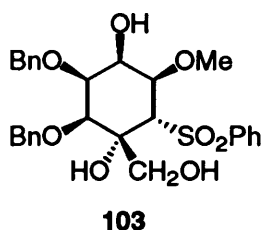
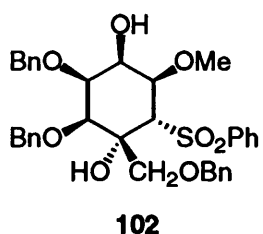
¹H RMN (CDCl₃): 2.08 (s, 3 H, Me), 2.10 (s, 3 H, Me), 2.13 (s, 3 H, Me), 3.22 (s, 3 H, OMe), 3.75 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-6), 3.91 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz, CH₂), 4.18 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 4.52 (s, 1 H, H-4), 4.59 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz, CH₂), 5.15 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-

3), 5.99 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-2), 7.63 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.74 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.97 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 20.3, 20.6, 20.7, 57.7, 60.0, 69.8, 72.2, 72.5, 81.7, 84.2, 87.0, 129.6, 134.7, 136.8, 138.6, 169.4, 169.7, 169.9.

Microanálisis: Calculado para C₂₀H₂₄O₁₀S: C, 52.63; H, 5.26. Encontrado: C, 52.69; H, 5.36.

IV.3.11. - Síntesis de (1*R, 2*S**, 3*S**, 4*R**, 5*R**, 6*S**)-2,3-dibenciloxi-1-(benciloximetil)-6-fenilsulfonil-5-metoxiciclohexano-1,4-diol, 102 y (1*R**, 2*S**, 3*S**, 4*R**, 5*R**, 6*S**)-2,3-dibenciloxi-6-fenilsulfonil-1-(hidroximetil)-5-metoxiciclohexano-1,4-diol, 103.**



A una disolución de **98** (120 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (2.0 ml) enfriada a -78 °C, se le añadió TiCl₄ (1.0 M PhMe) (0.3 ml, 0.3 mmol). Pasados 15 min., se hidrolizó con H₂O. Se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 10:1), obteniendo así **102** (106 mg, 85%) y **103** (5 mg, 5%), como aceites incoloros.

Datos de **102**:

$R_f = 0.49$ (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl₄): 3400, 2940, 1530, 1460, 1370, 1320, 1160, 1100, 1030, 940, 680.

¹H RMN (CDCl₃): 3.07 (s, 3 H, OMe), 3.32 (d, 1 H, $J = 12.1$ Hz, CH₂), 3.92 (dd, 1 H, $J = 1.1, 2.9$ Hz, H-5), 3.94 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-6), 4.01 (d, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-3), 4.02 (d, 1

H, $J= 11.8$ Hz, CH₂), 4.31 (d, 1 H, $J= 12.1$ Hz, CH₂), 4.44 (s, 1 H, H-4), 4.45 (d, 1 H, $J= 11.8$ Hz, CH₂), 4.46 (d, 1 H, $J= 12.7$ Hz, CH₂), 4.64 (d, 1 H, $J= 5.9$ Hz, H-2), 4.65 (d, 1 H, $J= 12.5$ Hz, CH₂), 4.70 (d, 1 H, $J= 12.5$ Hz, CH₂), 4.77 (d, 1 H, $J= 11.8$ Hz, CH₂), 7.25-7.45 (m, 18 H, CH₂Ph y SO₂Ph), 7.61 (d, 1 H, $J= 7.3$ Hz, SO₂Ph), 7.67 (d, 1 H, $J= 7.0$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 57.1, 66.3, 68.8, 73.1, 73.4, 74.1, 78.2, 79.0, 82.0, 83.6, 89.9, 127.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.0, 128.2, 128.4, 128.4, 128.5, 129.2, 133.9, 137.5, 137.6, 137.9, 139.2.

Microanálisis: Calculado para C₃₅H₃₈O₈S: C, 67.96; H, 6.15. Encontrado: C, 67.82; H, 6.32.

Datos de **103**:

R_f = 0.49 (Hex:AcOEt 2:1)

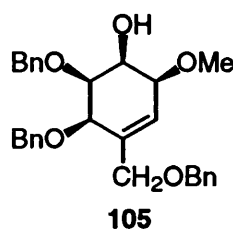
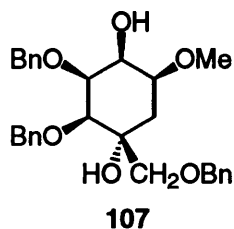
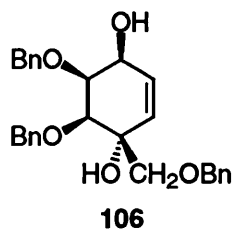
IR (CCl₄): 3500, 3060, 2920, 1500, 1450, 1370, 1310, 1150, 1090, 1000, 760, 710.

¹H RMN (CDCl₃): 2.90 (d, 1 H, $J= 8.5$ Hz, OH), 3.07 (s, 3 H, OMe), 3.65 (d, 1 H, $J= 12.1$ Hz, CH₂), 3.95 (d, 1 H, $J= 12.1$ Hz, CH₂), 3.97 (s, 2 H, H-2 y H-6), 4.01 (d, 1 H, $J= 6.3$ Hz, H-3 ó H-5), 4.39 (s, 1 H, H-5 ó H-3), 4.41 (d, 1 H, $J= 10.3$ Hz, CH₂), 4.53 (d, 1 H, $J= 12.1$ Hz, CH₂), 4.58 (d, 1 H, $J= 11.4$ Hz, CH₂), 4.72 (d, 1 H, $J= 11.4$ Hz, CH₂), 4.79 (dd, 1 H, $J= 5.9, 8.4$ Hz, H-4), 7.28-7.45 (m, 10 H, CH₂Ph), 7.54 (t, 2 H, $J= 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.68 (t, 1 H, $J= 7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.89 (d, 2 H, $J= 7.4$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 57.1, 66.4, 68.8, 71.3, 73.4, 73.8, 78.0, 82.2, 84.2, 90.6, 127.6, 127.7, 128.1, 128.3, 128.3, 128.7, 129.3, 134.1, 136.7, 137.1, 139.4.

Microanálisis: Calculado para C₂₈H₃₂O₈S: C, 63.64; H, 6.06. Encontrado: C, 63.58; H, 6.16.

IV.3.12. - Síntesis de (1*R, 4*S**, 5*S**, 6*S**)-5,6-dibenciloxi-1-(benciloximetil)-ciclohex-2-en-1,4-diol, 106** , (1*R**, 2*S**, 3*S**, 4*S**, 5*S**)-2,3-dibenciloxi-1-(benciloximetil)-5-metoxiciclohexano-1,4-diol, 107 y (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*R**)-5,6-dibenciloxi-4-(benciloximetil)-2-metoxiciclohex-3-enol, 105.



A una disolución de **102** (190 mg, 0.31 mmol) en MeOH (3.1 ml) enfriada a -20 °C, se le añadió Na₂HPO₄ (170 mg, 1.20 mmol) y Na-Hg al 6% recientemente preparada (2.5 g/mmol, 775 mg). Se agitó durante 5 h. dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Seguidamente, se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1). Se obtuvieron así **106** (67 mg, 49 %), **107** (40 mg, 27 %) y **105** (11 mg, 8%), todos como aceites incoloros.

Datos de **106**:

R_f = 0.47 (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl₄): 3400, 2940, 1500, 1470, 1380, 1120, 680.

¹H RMN (CDCl₃): 3.71 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz, CH₂), 3.74 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz, CH₂), 3.97 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, CH₂), 4.09 (d, 1 H, *J* = 10.7 Hz, CH₂), 4.47 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz, CH₂), 4.57 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.64 (d, 2 H, *J* = 5.9 Hz, H-5 y H-6), 4.72 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz, CH₂), 4.77 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 4.92 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz, H-4), 6.28 (dd, 1 H, *J* = 1.5, 5.9 Hz, H-3), 6.37 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H-2), 7.26-7.35 (m, 15 H, CH₂Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 67.0, 72.2, 73.2, 73.7, 75.8, 76.2, 81.1, 90.2, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 135.8, 137.7, 137.9, 138.2, 138.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 75.34; H, 6.73. Encontrado: C, 75.22; H, 6.60.

Datos de **107**:

R_f = 0.24 (Hex:AcOEt 2:1)

IR (CCl_4): 3680, 2940, 1530, 1430, 1100, 680.

^1H RMN (CDCl_3): 1.74 (d, 2 H, J = 5.4 Hz, CH_2), 3.24 (s, 3 H, OMe), 3.44 (dd, 1 H, J = 3.9, 5.4 Hz, H-5), 3.65 (s, 2 H, CH_2), 3.89 (d, 1 H, J = 9.8 Hz, CH_2), 4.06 (d, 1 H, J = 9.8 Hz, CH_2), 4.50 (s, 1 H, H-4), 4.50 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, CH_2), 4.55 (d, 1 H, J = 12.7 Hz, CH_2), 4.61-4.68 (m, 3 H, CH_2 , H-2 y H-3), 4.75 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 7.26-7.34 (m, 15 H, CH_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 37.4, 68.1, 72.4, 73.6, 73.6, 77.2, 78.7, 80.0, 81.1, 81.9, 86.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 136.9, 138.1, 138.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C, 72.80; H, 7.11. Encontrado: C, 72.86; H, 7.03.

Datos de **105**:

R_f = 0.39 (Hex:AcOEt 1:1)

IR (CCl_4): 3448, 3063, 2924, 2856, 1497, 1454, 1364, 1315, 1271, 748, 698.

^1H RMN (CDCl_3): 3.48 (s, 3 H, OMe), 3.65-3.67 (m, 1 H, H-1), 3.88 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 4.07 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 4.13 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, H-5), 4.30 (d, 1 H, J = 3.4 Hz, H-6), 4.34 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, CH_2), 4.42 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, CH_2), 4.52 (s ancho, 1 H, H-2), 4.57 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, CH_2), 4.65 (d, 1 H, J = 12.2 Hz, CH_2), 4.86 (d, 1 H, J =

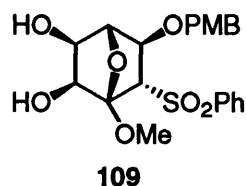
11.7 Hz, CH₂), 5.04 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, CH₂), 5.75 (s ancho, 1 H, H-3), 7.28-7.42 (m, 15 H, CH₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 56.5, 66.8, 70.6, 70.7, 72.6, 73.6, 75.5, 76.3, 78.1, 126.3, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 135.2, 136.8, 136.8, 137.9, 138.0.

Microanálisis: Calculado para C₂₉H₃₂O₅: C, 75.65; H, 6.96. Encontrado: C, 75.53; H, 6.83.

IV.4. - APROXIMACIÓN SINTÉTICA A UN ANÁLOGO DE LA PERICOSINA B.

IV.4.1. - Síntesis de 6-*endo*-fenilsulfonil-1-metoxi-5-*exo*-(*p*-metoxibenciloxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-*exo*-diol, **109**.



A una disolución del aducto **14** (2.04 g, 5.0 mmol) en CH₃CN (75.0 ml), se le añadió KOH (1.18 g, 25.1 mmol) y PMBOH (6.2 ml, 50.2 mmol). Tras 4 h. de agitación, se hidrolizó H₂O. A continuación, el crudo se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄. Tras filtración, se evaporó el disolvente a vacío y el crudo obtenido se disolvió en una mezcla acetona:H₂O 8:1 (40 ml acetona, 5 ml H₂O) y se le añadió Me₃NO·2H₂O (1.15 g, 10.1 mmol) y OsO₄ (2.5 % *t*-BuOH) (1.3 ml, 0.1 mmol). Pasadas 12 h. se añadió NaHSO₃ y se evaporó el disolvente a vacío. A continuación, se purificó el crudo mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniendo así el diol **109** (1.63 g, 74 %) como un sólido blanco.

Datos de **109**:

R_f = 0.30 (Hex:AcOEt 1:2), Pf: 58-60 °C

IR (KBr): 2910, 1620, 1520, 1450, 1315, 1255, 1160, 1080.

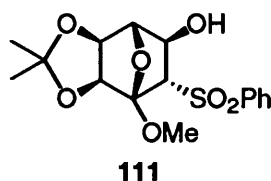
¹H RMN (CDCl₃): 2.71 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz, OH), 3.30 (s, 3 H, OMe), 3.32 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz, OH), 3.60 (d, 1 H, *J* = 3.5 Hz, H-6), 3.74 (s, 3 H, OMe), 4.01 (t, 1 H, *J* = 6.2 Hz, H-3), 4.12 (d, 1 H, *J* = 3.5 Hz, H-5), 4.20 (s, 1 H, H-4), 4.26 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, CH₂Ar), 4.37 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, CH₂Ar), 4.70 (dd, 1 H, *J* = 2.7, 6.0 Hz, H-2), 6.78 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz,

ArOMe), 7.00 (d, 2 H, $J=8.6$ Hz, ArOMe), 7.54 (t, 2 H, $J=7.9$ Hz, SO₂Ph), 7.66 (t, 1 H, $J=7.4$ Hz, SO₂Ph), 7.84 (d, 2 H, $J=7.4$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 52.9, 55.3, 67.4, 68.4, 70.4, 71.6, 78.2, 82.2, 108.7, 114.0, 128.3, 128.5, 129.6, 134.4, 139.0, 159.6.

Microanálisis: Calculado para C₂₁H₂₄O₈S: C, 57.80; H, 5.50. Encontrado: C, 57.68; H, 5.39.

IV.4.2. - Síntesis de 2-*endo*-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-1-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-*exo*-ol, 111.



A una disolución de **109** (1.03 g, 2.36 mmol) en acetona (24 ml), se le añadió *p*-TsOH (0.05 g, 0.24 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0.49 g, 4.72 mmol). Pasados 30 min., se evaporó el disolvente a vacío. El crudo así obtenido se disolvió en una mezcla CH₂Cl₂:H₂O 20:1 (47.0 ml CH₂Cl₂, 2.4 ml H₂O) y se le añadió DDQ (1.07 g, 4.70 mmol). Tras 12 h. de agitación, se le añadió disolución acuosa saturada de NaCl. A continuación, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, tras lo cual se dejaron secar sobre MgSO₄. A continuación, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:1). Se obtuvo de este modo el alcohol **111** (0.82 g, 98 %) como un sólido blanco.

Datos de **111**:

$R_f=0.44$ (Hex:AcOEt 1:2), Pf: 73-75 °C

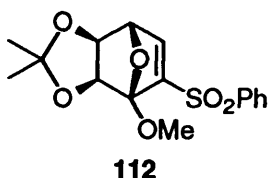
IR (KBr): 3400-3500, 2980-3000, 1450, 1310, 1155, 1075, 880, 730, 695.

^1H RMN (CDCl_3): 1.28 (s, 3 H, Me), 1.44 (s, 3 H, Me), 2.80 (d, 1 H, $J = 4.7$ Hz, OH), 3.12 (s, 3 H, OMe), 3.48 (d, 1 H, $J = 3.4$ Hz, H-2), 4.15 (s, 1 H, H-4), 4.46 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-5), 4.52 (t, 1 H, $J = 4.0$ Hz, H-3), 5.06 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-6), 7.54 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz, SO_2Ph), 7.65 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, SO_2Ph), 7.91 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 25.3, 25.8, 53.4, 71.1, 71.9, 76.9, 79.2, 81.6, 109.3, 113.3, 128.4, 129.6, 134.6, 138.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$: C, 53.93; H, 5.62. Encontrado: C, 53.85; H, 5.66.

IV.4.3. - Síntesis de 2-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-1-metoxi-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, 112.



A una disolución del alcohol **111** (50 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (1.40 ml), enfriada a 0°C , se le añadió Et_3N (0.03 ml, 0.21 mmol) y MsCl (0.02 ml, 0.21 mmol). Tras 20 min. de agitación, se le añadió DBU (0.08 ml, 0.56 mmol). Pasados 30 min., se hidrolizó con disolución acuosa de HCl 0.5 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) obteniéndose así **112** (33 mg, 70 %) como un sólido blanco.

Datos de **112**:

$R_f = 0.35$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: $156\text{--}157^\circ\text{C}$

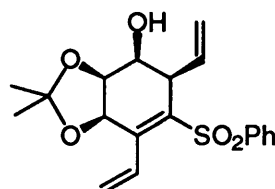
IR (KBr): 3120, 3000, 1600, 1455, 1380, 1320, 1270, 1200, 1160, 1120, 1080, 980, 870.

^1H RMN (CDCl_3): 1.28 (s, 3 H, Me), 1.52 (s, 3 H, Me), 3.32 (s, 3 H, OMe), 4.15 (d, 1 H, $J=5.3$ Hz, H-5), 4.41 (d, 1 H, $J=5.3$ Hz, H-6), 4.78 (d, 1 H, $J=2.1$ Hz, H-4), 7.22 (d, 1 H, $J=2.1$ Hz, H-3), 7.60 (t, 2 H, $J=7.8$ Hz, SO_2Ph), 7.68 (t, 1 H, $J=7.3$ Hz, SO_2Ph), 7.99 (d, 2 H, $J=7.3$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 25.8, 26.2, 55.4, 77.1, 77.8, 82.1, 112.2, 117.7, 128.6, 129.3, 134.3, 138.5, 147.3, 150.3.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 56.80; H, 5.32. Encontrado: C, 56.88; H, 5.24.

IV.4.4. - Síntesis de (1*S**, 2*R**, 5*R**, 6*S**)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-2,4-divinilciclohex-3-enol, 113.



113

A una disolución de **112** (20 mg, 0.06 mmol) en tolueno (0.60 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió bromuro de vinilmagnesio (1.0 M THF) (0.12 ml, 0.12 mmol). Tras 10 min. se hidrolizó la reacción con disolución acuosa saturada de NH_4Cl . El crudo se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Después de cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1), se obtuvo **113** (15 mg, 71 %) como un sólido blanco.

Datos de **113**:

$R_f=0.23$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 125-127 °C

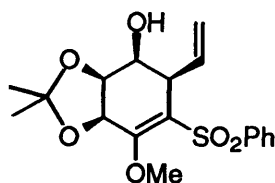
IR (KBr): 3421, 2924, 1448, 1381, 1290, 1271, 1209, 1146, 1076, 1028, 989, 924, 876.

¹H RMN (CDCl₃): 1.36 (s, 3 H, Me), 1.39 (s, 3 H, Me), 2.41 (d, 1 H, *J*= 11.0 Hz, OH), 3.76-3.88 (m, 2 H, H-1 y H-2), 4.54 (dd, 1 H, *J*= 3.3, 7.0 Hz, H-6), 5.07 (d, 1 H, *J*= 7.0 Hz, H-5), 5.23 (dd, 1 H, *J*= 1.5, 9.9 Hz, CH=CH₂ *cis* en C-2), 5.27 (dd, 1 H, *J*= 1.5, 5.8 Hz, CH=CH₂ *trans* en C-2), 5.57 (dd, 1 H, *J*= 0.7, 11.4 Hz, CH=CH₂ *cis* en C-4), 5.73 (ddd, 1 H, *J*= 8.8, 9.9, 15.8 Hz, CH=CH₂ en C-2), 5.80 (dd, 1 H, *J*= 0.7, 17.6 Hz, H-CH=CH₂ *trans* en C-4), 7.51 (t, 2 H, *J*= 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.59 (d, 1 H, *J*= 7.4 Hz, SO₂Ph), 7.67 (dd, 1 H, *J*= 11.4, 17.6 Hz, CH=CH₂ en C-4), 7.88 (d, 2 H, *J*= 8.1 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 24.2, 26.6, 68.8, 73.9, 74.4, 110.4, 121.1, 123.0, 127.8, 129.0, 131.2, 133.4, 134.2, 136.9, 140.8, 141.1.

Microanálisis: Calculado para C₁₉H₂₂O₅S: C, 62.98; H, 6.08. Encontrado: C, 62.83; H, 5.93.

IV.4.5. - Síntesis de (1*S**, 2*R**, 5*S**, 6*S**)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-2-vinilciclohex-3-enol, **114**.



114

A una disolución de **112** (21 mg, 0.06 mmol) en tolueno (0.62 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió bromuro de vinilmagnesio (1.0 M THF) (0.07 ml, 0.07 mmol) gota a gota. Tras 5 min. se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, el cual fue filtrado y, a continuación, se evaporó el disolvente a vacío. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) aislándose **114** (15 mg, 65 %), junto con **112** (3 mg, 12 %) y **113** (3 mg, 14 %), los tres como sólidos blancos.

Datos de **114**:

$R_f = 0.38$ (Hex:AcOEt 1:5), Pf: 166-168 °C

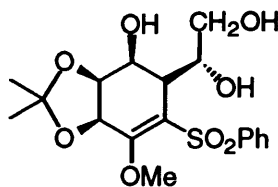
IR (KBr): 3539, 3437, 1618, 1300, 1254, 1229, 1146, 1065, 721.

^1H RMN (CDCl_3): 1.30 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.88-4.01 (m, 2 H, H-1 y H-2), 4.56 (ddd, 1 H, $J = 1.0, 2.4, 5.9$ Hz, H-6), 4.77 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-5), 5.39 (dd, 1 H, $J = 1.5, 9.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$ *cis*), 5.47 (dd, 1 H, $J = 1.5, 17.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$ *trans*), 5.87 (dt, 1 H, $J = 9.8, 17.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.48 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, SO_2Ph), 7.57 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz, SO_2Ph), 7.91 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 25.2, 27.2, 44.6, 56.4, 67.8, 71.4, 76.8, 111.4, 119.8, 121.7, 128.0, 128.3, 132.7, 135.1, 142.4, 157.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$: C, 59.02; H, 6.01. Encontrado: C, 58.91; H, 5.93.

IV.4.6. - Síntesis de (1*S, 2*R**, 5*S**, 6*S**, 1'*S**)-2-(1',2'-etanodiol)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-3-enol, 115.**



115

A una disolución de **114** (519 mg, 1.42 mmol) en una mezcla acetona: H_2O 8:1 (11.4 ml acetona, 1.40 ml H_2O), se le añadió NMO (333 mg, 2.84 mmol) y OsO_4 (2.5 % *t*-BuOH) (0.36 ml, 0.03 mmol). Tras 24 h. se añadió NaHSO_3 y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:1) aislándose **115** (431 mg, 76 %) como un sólido blanco.

Datos de 115:

$R_f = 0.21$ (AcOEt), Pf: 148-149 °C

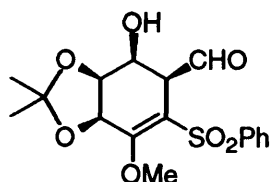
IR (KBr): 3674, 3393, 1734, 1616, 1558, 1506, 1489, 1456, 1140, 1038, 986, 889.

^1H RMN (CDCl_3): 1.38 (s, 3 H, Me), 1.55 (s, 3 H, Me), 3.41 (m, 1 H, OH), 3.49-3.57 (m, 2 H, H-2 y OH), 3.69 (s, 3 H, OMe), 3.75-3.80 (m, 1 H, OH), 3.93-3.96 (m, 1 H, CH_2OH), 4.08 (d, 1 H, $J = 10.2$ Hz, CH_2OH), 4.44-4.50 (m, 1 H, CHOH), 4.63-4.71 (m, 2 H, H-5 y H-6), 5.63 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, H-1), 7.51 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO_2Ph), 7.61 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, SO_2Ph), 7.88 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 23.8, 26.4, 39.5, 56.4, 63.5, 71.2, 72.0, 75.2, 111.5, 119.2, 127.7, 128.5, 133.2, 159.4.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$: C, 54.00; H, 6.00. Encontrado: C, 53.92; H, 5.91.

IV.4.7. - Síntesis de (1S*, 4S*, 5S*, 6S*)-2-fenilsulfonil-4,5-(isopropilidendioxi)-3-metoxiciclohex-2-en-6-ol-carbaldehído, 116.



116

A una disolución de **115** (120 mg, 0.30 mmol) en THF:H₂O 1:1 (3 ml THF, 3 ml H₂O), se le añadió NaIO₄ (96 mg, 0.45 mmol). Tras 15 min. se hidrolizó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío el disolvente. Así, se aisló el aldehído **116** (110 mg, 100 %) como un sólido blanco.

Datos de **116**:

$R_f = 0.15$ (Hex:AcOEt 1:2), Pf: 142-144 °C

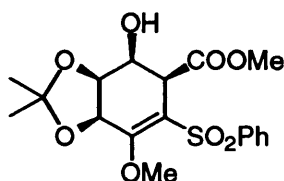
IR (KBr): 3651, 2986, 1711, 1636, 1448, 1288, 1252, 1217, 1142, 1094.

¹H RMN (CDCl₃): 1.31 (s, 3 H, Me), 1.35 (s, 3 H, Me), 3.76 (s, 3 H, OMe), 3.98 (d, 1 H, *J*= 6.3 Hz, H-1), 4.26-4.29 (m, 1 H, H-6), 4.56 (dd, 1 H, *J*= 1.5, 5.9 Hz, H-5), 4.76 (d, 1 H, *J*= 5.9 Hz, H-4), 7.54 (t, 2 H, *J*= 6.8 Hz, SO₂Ph), 7.63 (d, 1 H, *J*= 7.3 Hz, SO₂Ph), 8.01 (d, 2 H, *J*= 7.8 Hz, SO₂Ph), 9.87 (s, 1 H, CHO).

¹³C RMN (CDCl₃): 25.8, 26.9, 49.4, 56.8, 70.4, 71.9, 76.6, 112.3, 114.3, 128.3, 128.4, 133.1, 141.7, 159.2, 200.5.

Microanálisis: Calculado para C₁₇H₂₀O₇S: C, 55.44; H, 5.44. Encontrado: C, 55.39; H, 5.37.

IV.4.8. - Síntesis de (1*S, 2*S**, 5*S**, 6*S**)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-2-(metoxycarbonil)ciclohex-3-enol, 118.**



118

A una disolución de **116** (51 mg, 0.14 mmol) en MeOH:H₂O 9:1 (0.25 ml MeOH, 0.03 ml H₂O), se le añadió NaHCO₃ (118 mg, 1.40 mmol) y una disolución de Br₂ (0.02 ml, 0.35 mmol) en MeOH:H₂O 9:1 (0.16 ml MeOH, 0.02 ml H₂O) gota a gota. Transcurridos 15 min., se añadió disolución acuosa al 10 % de Na₂S₂O₃. El crudo se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, el cual fue filtrado y el disolvente evaporado a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) aislándose **118** (51 mg, 76 %) como un aceite incoloro.

Datos de **118**:

R_f= 0.45 (Hex:AcOEt 1:2)

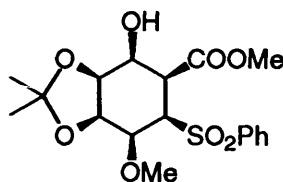
IR (CCl₄): 3649, 1653, 1153, 1080.

^1H RMN (CDCl_3): 1.37 (s, 3 H, Me), 1.63 (s, 3 H, Me), 2.86 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, OH), 3.15 (d, 1 H, $J = 4.2$ Hz, H-2), 3.41 (m, 3 H, OMe), 3.77 (s, 3 H, OMe), 4.57 (m, 2 H, H-1 y H-6), 4.65 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 7.51 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz, SO_2Ph), 7.62 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph), 8.07 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 25.5, 25.8, 29.7, 52.2, 54.5, 69.0, 73.6, 82.0, 99.8, 104.5, 110.8, 128.0, 131.7, 133.6, 138.4, 216.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$: C, 54.27; H, 5.53. Encontrado: C, 54.11; H, 5.49.

IV.4.9. - Síntesis de (1S*, 2S*, 3S*, 4S*, 5R*, 6R*)-5-fenilsulfonil-2,3-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-6-(metoxycarbonil)ciclohexanol, 119a.



119a

Una disolución de **118** (51 mg, 0.13 mmol) en MeOH se sometió a presión de H_2 (45 psi) empleando Pd soportado sobre C como catalizador (69 mg, 0.06 mmol). Se agitó durante 5 h. y, a continuación, se eliminó el catalizador por filtración sobre gel de sílice con MeOH. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:1) obteniéndose **119a** (27 mg, 52 %) como un aceite incoloro.

Datos de 119:

$R_f = 0.23$ (Hex:AcOEt 1:2)

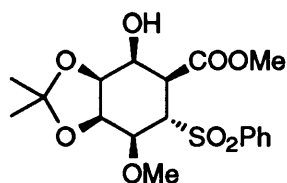
IR (CCl_4): 3800, 3650, 3275, 1558, 1489, 1338, 1088, 1011.

¹H RMN (CDCl₃): 1.34 (s, 3 H, Me), 1.59 (s, 3 H, Me), 2.82 (d, 1 H, *J*= 8.6 Hz, OH), 2.91 (s, 1 H, H-5), 3.15 (d, 1 H, *J*= 3.9 Hz, H-6), 3.20 (s, 3 H, OMe), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.97 (m, 1 H, H-1), 4.13 (d, 1 H, *J*= 5.9 Hz, H-3), 4.47 (t, 1 H, *J*= 5.8 Hz, H-2), 5.13 (s, 1 H, H-4), 7.52 (t, 2 H, *J*= 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.62 (t, 1 H, *J*= 7.4 Hz, SO₂Ph), 8.01 (d, 2 H, *J*= 7.6 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 25.4, 25.7, 50.5, 54.3, 54.4, 68.3, 69.1, 74.5, 81.5, 100.8, 110.9, 128.2, 130.1, 133.4, 140.4, 175.2.

Microanálisis: Calculado para C₁₈H₂₄O₈S: C, 54.00; H, 6.00. Encontrado: C, 54.10; H, 5.94.

IV.4.10. - Síntesis de (1*S, 2*S**, 3*S**, 4*S**, 5*S**, 6*R**)-5-fenilsulfonil-2,3-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-6-(metoxycarbonil)ciclohexanol, 119b.**



119b

A una disolución de **119a** (27 mg, 0.07 mmol) en THF (1 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió *t*-BuOK (15 mg, 0.14 mmol). Transcurridos 15 min. se hidrolizó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, el cual se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Seguidamente, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:2), obteniéndose **119b** (19 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

Datos de 119b:

R_f= 0.50 (Hex:AcOEt 1:2)

IR (CCl₄): 3794, 3610, 3290, 1563, 1470, 1290, 1090, 1010.

^1H RMN (CDCl_3): 1.42 (s, 3 H, Me), 1.57 (s, 3 H, Me), 2.73 (s, 3 H, OMe), 2.78 (d, 1 H, $J=8.1$ Hz, OH), 2.96 (dt, 1 H, $J=0.7, 4.4$ Hz, H-6), 3.38 (s, 3 H, OMe), 4.11 (d, 1 H, $J=4.8$ Hz, H-5), 4.78 (dt, 1 H, $J=0.7, 6.2$ Hz, H-2), 4.84-4.90 (m, 1 H, H-1), 4.90 (d, 1 H, $J=6.2$ Hz, H-3), 5.01 (s, 1 H, H-4), 7.60 (t, 2 H, $J=7.4$ Hz, SO_2Ph), 7.72 (t, 1 H, $J=7.4$ Hz, SO_2Ph), 7.96 (d, 2 H, $J=7.4$ Hz, SO_2Ph).

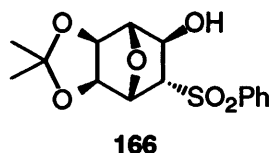
^{13}C RMN (CDCl_3): 25.2, 25.6, 50.0, 54.1, 54.6, 68.5, 69.1, 74.8, 81.3, 100.5, 111.0, 128.4, 130.0, 133.5, 140.4, 175.0.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$: C, 54.00; H, 6.00. Encontrado: C, 53.92; H, 5.96.

IV.5. - SÍNTESIS DEL ANÁLOGO DEL ANILLO A DE LA VITAMINA

D.

IV.5.1. - Síntesis de 3-*endo*-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-ol, 166.



A una disolución del diol **164**²⁶ (2.22 g, 5.5 mmol) en acetona (55.0 ml), se le añadieron 2,2-dimetoxipropano (1.3 ml, 10.9 mmol) y *p*-TsOH (cantidades catalíticas). Transcurridos 30 min. se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en una mezcla CH₂Cl₂:H₂O 20:1 (109.0 ml CH₂Cl₂, 5.5 ml H₂O) y se le añadió DDQ (2.48 g, 10.9 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h. A continuación, se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. El crudo se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se dejó secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Después de cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) se obtuvo el alcohol **166** (1.55 g, 87 %, 2 pasos) como un sólido blanco.

Datos de **166**:

R_f = 0.24 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 201-202 °C

IR (KBr): 3000, 1530, 1420, 1165, 1050, 930, 670.

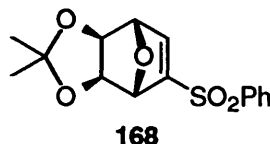
¹H RMN (CDCl₃): 1.34 (s, 3 H, Me), 1.46 (s, 3 H, Me), 2.20 (m, 1 H, OH), 3.42 (dd, 1 H, *J* = 3.0, 5.4 Hz, H-3), 4.37 (s ancho, 2 H, H-1 y H-2), 4.44 (d, 1 H, *J* = 5.7 Hz, H-6), 4.59 (dd, 1 H, *J* = 1.2, 5.4 Hz, H-4), 5.17 (d, 1 H, *J* = 5.7 Hz, H-5), 7.62 (t, 2 H, *J* = 6.9 Hz, SO₂Ph), 7.70 (d, 1 H, *J* = 6.9 Hz, SO₂Ph), 7.93 (d, 2 H, *J* = 6.9 Hz, SO₂Ph).

²⁶ J. L. Aceña, O. Arjona, F. Iradier, J. Plumet. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 105-106.

^{13}C RMN (CDCl_3): 25.2, 25.8, 72.0, 73.2, 78.2, 78.8, 79.3, 88.0, 112.5, 127.8, 129.9, 134.5, 139.4.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: C, 55.22; H, 5.52. Encontrado: C, 55.38; H, 5.63.

IV.5.2. - Síntesis de 2-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, **168**.



A una disolución del alcohol **166** (1.55 g, 4.74 mmol) en CH_2Cl_2 (47.40 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió Et_3N (0.99 ml, 7.11 mmol) y MsCl (0.37 ml, 7.11 mmol). Pasados 20 min., una vez formado el mesilato, se le añadió DBU (1.08 ml, 9.48 mmol). Transcurridos 30 min., se hidrolizó con disolución acuosa de HCl 0.5 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose la sulfona vinílica **168** (1.34 g, 91 %) como un sólido blanco.

Datos de **168**:

R_f = 0.25 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 112-114 °C

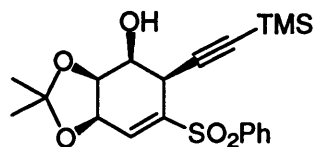
IR (KBr): 3050, 1920, 1520, 1420, 1060.

^1H RMN (CDCl_3): 1.30 (s, 3 H, Me), 1.45 (s, 3 H, Me), 4.44 (d, 1 H, J = 5.1 Hz, H-5), 4.55 (d, 1 H, J = 5.1 Hz, H-6), 4.77 (d, 1 H, J = 0.6 Hz, H-1), 4.94 (dd, 1 H, J = 0.6, 2.0 Hz, H-4), 7.05 (d, 1 H, J = 2.0 Hz, H-3), 7.58 (t, 2 H, J = 7.0 Hz, SO_2Ph), 7.66 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, SO_2Ph), 7.90 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 25.6, 31.5, 79.2, 79.5, 81.2, 83.1, 116.5, 127.9, 129.6, 134.3, 138.4, 143.3, 150.4.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₁₆O₅S: C, 58.44; H, 5.20. Encontrado: C, 58.40; H, 5.13.

IV.5.3. - Síntesis de (1S*, 2R*, 5R*, 6S*)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-2-(trimetilsililetinil)ciclohex-3-enol, 169a.



169a

A una disolución de trimetilsililacetileno (0.27 ml, 1.94 mmol) en THF (5.00 ml) a 0 °C, se le añadió *n*-BuLi (1.46 ml, 2.33 mmol). Transcurridos 30 min., se añadió el trimetilsililacetiluro de litio formado sobre una disolución de la sulfona vinílica **168** (200 mg, 0.65 mmol) en tolueno (13.00 ml), enfriada a 0 °C. Después de 10 min., se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex: AcOEt 5:1). Así se obtuvo **169a** (163 mg, 62 %) como un sólido blanco.

Datos de **169a**:

R_f = 0.41 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 196-198 °C

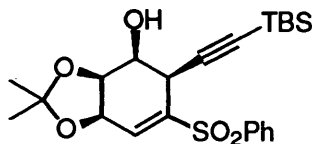
IR (KBr): 3600, 3050, 1920, 1580, 1425, 1075, 940.

¹H RMN (CDCl₃): -0.08 (s, 9 H, TMS), 1.22 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 2.85 (d, 1 H, *J* = 12.4 Hz, OH), 3.82 (ddd, 1 H, *J* = 2.4, 6.4, 12.4 Hz, H-1), 4.00 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz, H-2), 4.47 (dd, 1 H, *J* = 2.4, 5.7 Hz, H-6), 4.78 (t, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H-5), 6.99 (d, 1 H, *J* = 3.7 Hz, H-4), 7.51 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.62 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, SO₂Ph), 7.93 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz, SO₂Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 0.0, 0.2, 0.3, 26.3, 27.8, 31.0, 67.8, 72.6, 75.4, 98.9, 110.8, 111.6, 128.9, 129.3, 130.1, 134.0, 135.5, 139.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 59.26; H, 6.17. Encontrado: C, 59.18; H, 6.09.

IV.5.4. - Síntesis de (1*S, 2*R**, 5*R**, 6*S**)-2-(*t*-butildimetilsililetinil)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-ciclohex-3-enol, 169b.**



169b

A una disolución de *t*-butildimetilsililacetileno (0.3 ml, 1.62 mmol) en THF (5.0 ml) se le añadió *n*-BuLi (1.2 ml, 1.94 mmol). Pasados 20 min., se añadió el *t*-butildimetilacetiluro de litio formado sobre una disolución de la sulfona **168** (250 mg, 0.81 mmol) en tolueno (16.0 ml). Transcurridos 5 min., se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1), obteniendo **169b** (239 mg, 64 %) como un aceite incoloro.

Datos de **169b**:

R_f = 0.54 (Hex:AcOEt 1:1)

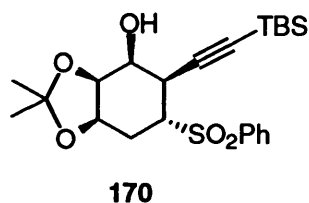
IR (CCl_4): 3550, 3050, 1900, 1600, 1410, 1060, 930.

^1H RMN (CDCl_3): -0.18 (s, 3 H, Me), -0.12 (s, 3 H, Me), 0.80 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.22 (s, 3 H, Me), 1.31 (s, 3 H, Me), 2.82 (d, 1 H, J = 12.3 Hz, OH), 3.84 (ddd, 1 H, J = 2.4, 6.4, 12.3 Hz, H-1), 4.04 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, H-2), 4.46 (dd, 1 H, J = 2.4, 5.4 Hz, H-6), 4.76 (dd, 1 H, J = 3.7, 5.3 Hz, H-5), 6.97 (d, 1 H, J = 3.6 Hz, H-4), 7.49 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, SO_2Ph), 7.58 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, SO_2Ph), 7.92 (d, 2 H, J = 7.1 Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): -4.7, -4.6, 16.5, 26.1, 26.3, 27.8, 30.9, 67.4, 72.5, 75.4, 89.4, 99.3, 111.4, 128.7, 129.2, 133.9, 135.6, 139.1, 139.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 61.61; H, 7.14. Encontrado: C, 61.54; H, 7.08.

IV.5.5. - Síntesis de (1*S* *, 2*R* *, 3*R* *, 5*R* *, 6*S* *)-6-(*t*-butildimetilsililetil)-5-fenilsulfonil-2,3-(isopropilidendioxi)ciclohexanol, 170.



A una disolución de la sulfona vinílica **169b** (53 mg, 0.12 mmol) en THF (1.2 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió LiAlH_4 (27 mg, 0.71 mmol). A los 10 min., se diluyó con EtOH y se hidrolizó con H_2O . El crudo se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) y así se obtuvo **170** (37 mg, 70 %) como un sólido blanco.

Datos de **170**:

R_f = 0.11 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 182-184 °C

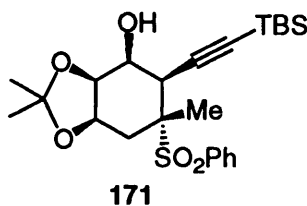
IR (KBr): 3400, 3150, 1530, 1425, 1160, 1055, 935.

^1H RMN (CDCl_3): 0.08 (s, 3 H, Me), 0.12 (s, 3 H, Me), 0.98 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.33 (s, 3 H, Me), 1.52 (s, 3 H, Me), 2.16 (dd, 1 H, J = 4.2, 13.0 Hz, H-4 ax.), 2.32 (dd, 1 H, J = 6.8, 12.6 Hz, H-4 ec.), 2.72 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, H-6), 2.86 (d, 1 H, J = 12.3 Hz, OH), 3.27-3.31 (m, 1 H, H-5), 3.67-3.74 (m, 1 H, H-3), 4.11- 4.19 (m, 1 H, H-1), 4.29 (t, 1 H, J = 4.4 Hz, H-2), 7.57 (t, 2 H, J = 7.7 Hz, SO_2Ph), 7.68 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, SO_2Ph), 7.95 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): -4.55, -4.52, 16.7, 24.7, 26.2, 28.6, 34.0, 60.5, 68.6, 73.6, 75.5, 95.0, 99.0, 110.1, 129.3, 129.4, 134.2, 137.3.

Microanálisis: Encontrado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 61.33; H, 7.56. Calculado: C, 61.30; H, 7.60.

IV.5.6. - Síntesis de (1*S, 2*R**, 3*R**, 5*R**, 6*S**)-6-(*t*-butil-dimetilsililetinil)-5-fenilsulfonil-2,3-(isopropilidendioxi)-5-metilciclohexanol, 171.**



Procedimiento A: A una disolución de la sulfona **170** (37 mg, 0.08 mmol) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió gota a gota *n*-BuLi (0.30 ml, 0.40 mmol). Pasados 20 min., se añadió MeI (0.02 ml, 0.33 mmol). A los 30 min., se hidrolizó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 , éste se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 10:1), obteniéndose **171** (31 mg, 81 %) como un aceite incoloro.

Procedimiento B: A una disolución de **169b** (20 mg, 0.05 mmol) en THF (0.50 ml) enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió LiAlH_4 (10 mg, 0.27 mmol). Pasados 15 min., se añadió MeI (0.01 ml, 0.14 mmol). Transcurridas 6h. la reacción se diluyó con AcOEt y se hidrolizó con H_2O . A continuación, la fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas recogidas se dejaron secar sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) obteniéndose así **171** (10 mg, 48 %) como un aceite incoloro, además de **170** (5 mg, 25 %).

Datos de 171:

$R_f = 0.38$ (Hex:AcOEt 2:1)

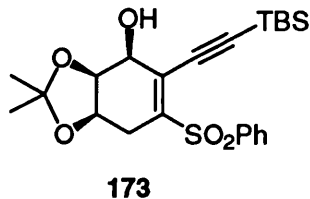
IR (KBr): 3500-3200, 2940, 1520, 1150, 1020, 800.

^1H RMN (CDCl_3): -0.02 (s, 3 H, Me), 0.00 (s, 3 H, Me), 0.86 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.41 (s, 3 H, Me), 1.53 (s, 6 H, 2 Me), 2.07 (dd, 1 H, $J = 10.8, 15.0$ Hz, H-4 ax.), 2.57-2.64 (m, 2 H, OH, H-4 ec.), 3.42 (d, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-6), 4.32 (dd, 1 H, $J = 4.2, 7.1$ Hz, H-2), 4.46-4.50 (m, 1 H, H-1), 4.75-4.83 (m, 1 H, H-3), 7.60 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO_2Ph), 7.70 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz, SO_2Ph), 7.90 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): -4.6, 16.1, 24.8, 26.0, 27.1, 29.7, 33.0, 64.6, 69.4, 71.6, 74.4, 95.6, 101.7, 108.9, 129.0, 130.5, 134.1, 135.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SSi}$: C, 62.07; H, 7.76. Encontrado: C, 61.93; H, 7.69.

IV.5.7. - Síntesis de (1*S, 5*R**, 6*S**)-2-(*t*-butildimetilsililetinil)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)ciclohex-2-enol, 173.**



Procedimiento A: A una disolución de MeONa 1M, formada por disolución de Na en MeOH (2.1 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió la sulfona **169b** (218 mg, 0.51 mmol) disuelta en MeOH (2.0 ml). Se agitó durante 30 min., y a continuación se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se dejó secar sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) y se obtuvo **173** (154 mg, 71 %) como un sólido blanco.

Procedimiento B: A una disolución de **169b** (26 mg, 0.06 mmol) en THF (0.6 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaH (8 mg, 0.35 mmol). Después de 10 min., la reacción se

hidrolizó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1), tras lo cual se obtuvo **173** (17 mg, 67 %) como un sólido blanco.

Datos de **173**:

R_f = 0.42 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 160-162 °C

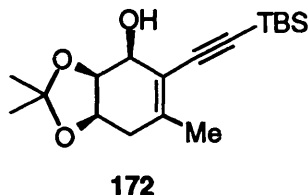
IR (KBr): 2910, 1575, 1450, 1370, 1300, 1140, 1090, 1050, 820, 610.

¹H RMN (CDCl₃): 0.25 (s, 3 H, Me), 0.26 (s, 3 H, Me), 0.71 (s, 3 H, Me), 1.02 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.21 (s, 1 H, Me), 2.23 (d, 1 H, *J* = 17.0 Hz, H-4 ax.), 2.72 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, OH), 3.35 (d, 1 H, *J* = 17.4 Hz, H-4 ec.), 3.90 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, H-5), 4.52-4.59 (m, 2 H, H-1 y H-6), 7.50 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.60 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz, SO₂Ph), 8.05 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -4.8, 24.2, 25.0, 26.2, 29.1, 69.7, 72.0, 76.4, 97.5, 109.3, 113.5, 128.7, 128.7, 133.4, 133.6, 140.3, 141.9.

Microanálisis: Calculado para C₂₃H₃₂O₅SSi: C, 61.61; H, 7.14. Encontrado: C, 61.58; H, 7.16.

IV.5.8. - Síntesis de (1*S, 5*R**, 6*R**)-2-(*t*-butildimetilsililetil)-5,6-(isopropilidendioxi)-3-metilciclohex-2-enol, **172**.**



Procedimiento A: A una disolución de la sulfona **171** (30 mg, 0.06 mmol) en THF (0.65 ml), enfriada a 0 °C, se añadió *t*-BuOK (14 mg, 0.13 mmol). Después de 3 h., se hidrolizó con H₂O y el crudo se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre

MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Hex: AcOEt 5:1), obteniéndose **172** (14 mg, 67 %) y **16a** (5 mg, 33 %), ambos como sólidos blancos.

Procedimiento B: A una disolución de **173** (179 mg, 0.4 mmol) en THF (4.0 ml), se le añadió Ni(acac)₂ (1.0 mg, 4×10⁻³ mmol) y MeMgBr (3.0 M Et₂O) (0.4 ml, 1.2 mmol) gota a gota. Pasadas 24 h., se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄. Tras filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1), aislandose **172** (101 mg, 78 %) como un sólido blanco.

Datos de **172**:

R_f = 0.48 (Hex:AcOEt 2:1), Pf: 123-125 °C

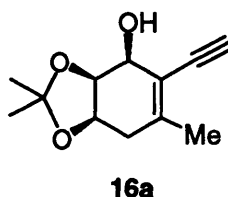
IR (KBr): 3030, 3000-2850, 1430, 1060, 900.

¹H RMN (300 MHz): 0.12 (s, 6 H, 2 Me), 0.94 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.31 (s, 3 H, Me), 1.35 (s, 3 H, Me), 2.00 (s, 3 H, Me), 2.10 (d, 1 H, *J* = 15.4 Hz, H-4 ax.), 2.43 (d, 1 H, *J* = 15.0 Hz, H-4 ec.), 2.60 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, OH), 3.99 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H-5), 4.46 (s, 2 H, H-1 y H-6).

¹³C RMN (CDCl₃): -4.5, 16.6, 23.0, 24.6, 26.1, 26.1, 34.1, 67.8, 72.7, 76.3, 99.0, 101.5, 109.1, 117.9, 143.4.

Microanálisis: Encontrado para C₁₈H₃₀O₃Si: C, 67.08; H, 9.32. Calculado: C, 67.15; H, 9.27.

IV.5.9. - Síntesis de (1*S, 5*R**, 6*R**)-2-etinil-5,6-(isopropilideno-dioxi)-3-metilciclohex-2-enol, 16a.**



A una disolución de **172** (150 mg, 0.46 mmol) en THF (4.60 ml) se le añadió TBAF (1.0 M THF) (0.55 ml, 0.55 mmol). Transcurridos 15 min., la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se dejó secar sobre MgSO₄ y, tras filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) obteniendo **16a** (77 mg, 80 %) como un aceite incoloro.

Datos de **16a**:

R_f = 0.18 (Hex:AcOEt 2:1)

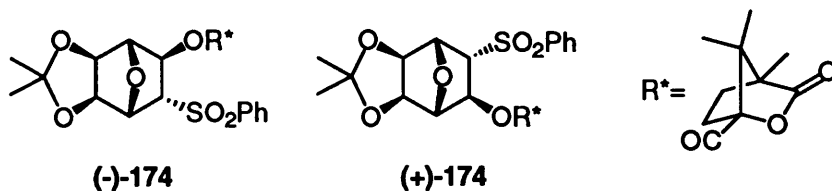
IR (CCl₄): 3500-3230, 3000-2860, 1730, 1450, 1370, 1280, 1210, 1170, 1140, 1070, 920.

¹H RMN (CDCl₃): 1.32 (s, 3 H, Me), 1.35 (s, 3 H, Me), 2.01 (s, 3 H, Me), 2.10 (d, 1 H, *J* = 15.6 Hz, H-4 ax.), 2.40 (dd, 1 H, *J* = 2.8, 15.7 Hz, H-4 ec.), 2.58 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, OH), 3.25 (s, 1 H, CCH), 3.98 (s ancho, 1 H, H-5), 4.44-4.50 (m, 2 H, H-1 y H-6).

¹³C RMN (CDCl₃): 22.8, 24.6, 26.1, 33.8, 67.8, 72.5, 76.2, 82.9, 83.2, 109.0, 116.8, 144.0.

Microanálisis: Encontrado para C₁₂H₁₆O₃: C, 69.23; H, 7.69. Calculado: C, 69.17; H, 7.63.

IV.5.10. - Síntesis de (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-*exo*-canfanoiloxi-3-*endo*-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, (-)-174 y (1*R*, 2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-2-*exo*-canfanoiloxi-3-*endo*-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, (+)-174.



Procedimiento A: A una disolución del alcohol **166** (1.0 g, 3.1 mmol) en CH₂Cl₂ (17.00 ml) se le añadió Et₃N (0.85 ml, 6.1 mmol), DMAP (cantidades catalíticas) y cloruro de (1*S*)-(-)-canfanoflo (1.3 g, 6.1 mmol). Se agitó durante 3 h. y se hidrolizó con disolución acuosa de HCl 0.5 N. Se extrajo con CH₂Cl₂, las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1). Se obtuvo la mezcla de canfanoatos (-)-174 y (+)-174 (1.4 g, 90 %) como un sólido blanco. De dicha mezcla, se separó (-)-174 por cromatografía en columna (hexano).

Procedimiento B: A una disolución de (-)-176 (1.37 g, 2.12 mmol) en EtSH (6.4 ml) se le añadió BF₃·OEt₂ (0.78 ml, 6.36 mmol). Pasados 15 min. se le añadió H₂O. El crudo se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se dejó secar sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en acetona (21.0 ml) y se añadió 2,2-dimetoxipropano (0.52 ml, 4.24 mmol) y *p*-TsOH (cantidades catalíticas). Pasados 30 min. se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 2:1) obteniendo (-)-174 (0.70 g, 65 %) como un sólido blanco.

Datos de (-)-174:

$[\alpha]_D^{25}$ -41.0 (*c* 1.4, CHCl₃)

R_f = 0.30 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 224-225 °C

IR (KBr): 2920, 1790, 1440, 1105, 1255, 1140, 1050.

¹H RMN (CDCl₃): 0.67 (s, 3 H, Me), 0.91 (s, 3 H, Me), 1.05 (s, 3 H, Me), 1.36 (s, 3 H, Me), 1.47 (s, 3 H, Me), 1.62-2.07 (m, 4 H, 2 CH₂), 3.69 (dd, 1 H, *J*= 3.4, 5.4 Hz, H-3), 4.42 (s, 1 H, H-1), 4.59 (d, 1 H, *J*= 5.4 Hz, H-6 ó H-5), 4.80 (dd, 1 H, *J*= 1.8, 5.4 Hz, H-2), 5.24 (d, 1 H, *J*= 5.9 Hz, H-5 ó H-6), 5.31 (d, 1 H, *J*= 3.4 Hz, H-4), 7.60 (t, 2 H, *J*= 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.70 (t, 1 H, *J*= 7.3 Hz, SO₂Ph), 7.92 (d, 2 H, *J*= 6.8 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 9.7, 16.4, 16.6, 25.0, 25.6, 28.7, 30.3, 54.2, 54.6, 69.1, 74.0, 78.3, 79.3, 86.0, 90.1, 112.7, 128.0, 129.8, 134.6, 136.6, 139.1, 166.5, 177.4.

Microanálisis: Calculado para C₂₅H₃₀O₉S: C, 59.29; H, 5.93. Encontrado: C, 59.16; H, 5.88.

Datos de (+)-174:

[α]_D²⁵ +14.1 (c 1.1, CHCl₃)

R_f = 0.28 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 86-88 °C

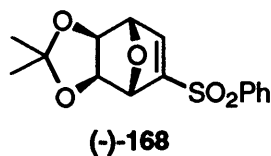
IR (KBr): 3510, 2936, 2876, 2854, 1692, 1585, 1448, 1271, 1215, 1086, 1059, 1018.

¹H RMN (CDCl₃): 0.74 (s, 3 H, Me), 0.82 (s, 3 H, Me), 1.05 (s, 3 H, Me), 1.36 (s, 3 H, Me), 1.47 (s, 3 H, Me), 1.56-1.91 (m, 3 H, CH₂), 2.16-2.27 (m, 1 H, CH₂), 3.71 (dd, 1 H, *J*= 3.7, 5.4 Hz, H-3), 4.39 (s, 1 H, H-1), 4.59 (d, 1 H, *J*= 5.4 Hz, H-6 ó H-5), 4.79 (dd, 1 H, *J*= 1.2, 5.4 Hz, H-2), 5.24 (d, 1 H, *J*= 5.4 Hz, H-5 ó H-6), 5.35 (d, 1 H, *J*= 3.7 Hz, H-4), 7.60 (t, 2 H, *J*= 7.6 Hz, SO₂Ph), 7.70 (t, 1 H, *J*= 7.6 Hz, SO₂Ph), 7.92 (d, 2 H, *J*= 6.8 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 9.5, 16.5, 16.5, 25.1, 25.6, 28.7, 30.5, 54.2, 54.7, 69.2, 73.9, 78.5, 79.4, 86.1, 90.1, 112.7, 128.0, 129.8, 134.5, 139.1, 166.6, 177.5.

Microanálisis: Calculado para C₂₅H₃₀O₉S: C, 59.29; H, 5.93. Encontrado: C, 59.21; H, 6.00.

IV.5.11. - Síntesis de 2-fenilsulfonil-5,6-*exo*-(isopropilidendioxi)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-eno, (-)-168.



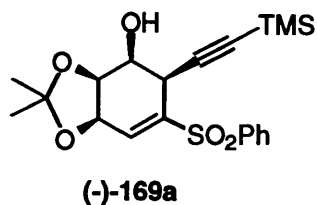
A una disolución de (-)-174 (160 mg, 0.32 mmol) en una mezcla THF:H₂O 20:1 (3.20 ml THF, 0.16 ml H₂O), se le añadió K₂CO₃ (190 mg, 1.58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, tras lo que se hidrolizó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y se filtró, evaporándose posteriormente el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose la sulfona vinílica (-)-168 (69 mg, 71 %) como un sólido blanco.

Datos de (-)-168:

$[\alpha]^{25}_D$ -39.1 (*c* 0.8, CHCl₃)

Los restantes datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.5.2.

IV.5.12. - Síntesis de (1*S*, 2*R*, 5*R*, 6*S*)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-2-(trimetilsililetinil)ciclohex-3-enol, (-)-169a.



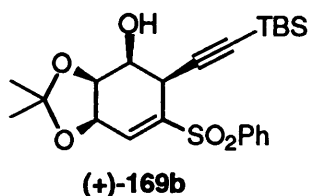
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.5.3, a partir de (-)-168 (50 mg, 0.16 mmol) se obtuvo (-)-169a (43 mg, 63 %) como un aceite incoloro.

Datos de (-)-169a:

$[\alpha]^{25}_D -6.4$ (c 0.9, CHCl_3)

Los restantes datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.5.3.

IV.5.13. - Síntesis de (1*S*, 2*R*, 5*R*, 6*S*)-2-(*t*-butildimetilsililetinil)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)ciclohex-3-enol, (+)-169b.



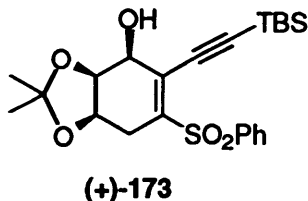
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.5.4, a partir de (-)-168 (60 mg, 0.43 mmol) se obtuvo (+)-169b (61 mg, 62 %) como un aceite incoloro.

Datos de (+)-169b:

$[\alpha]^{25}_D +0.05$ (c 3.7, CHCl_3)

Los restantes datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.5.4.

IV.5.14. - Síntesis de (1*S*, 5*R*, 6*S*)-2-(*t*-butildimetilsililetinil)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)ciclohex-2-enol, (+)-173.



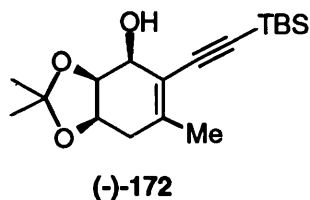
Siguiendo el procedimiento A descrito en el apartado IV.5.7, a partir de (+)-169b (83 mg, 0.19 mmol) se obtuvo (+)-173 (58 mg, 70 %) como un sólido blanco.

Datos de (+)-173:

$[\alpha]^{25}_D +265.0$ (c 1.2, CHCl_3)

Los restantes datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.5.7.

IV.5.15. - Síntesis de (1*S*, 5*R*, 6*R*)-2-(*t*-butildimetilsililetinil)-5,6-(isopropilidendioxi)-3-metilciclohex-2-enol, (-)-172.



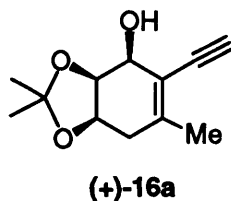
Siguiendo el procedimiento B descrito en el apartado IV.5.8, a partir de (+)-173 (58 mg, 0.13 mmol) se obtuvo (-)-172 (33 mg, 78 %) como un sólido blanco.

Datos de (-)-172:

$[\alpha]^{25}_D -33.5$ (c 0.2, CHCl_3)

Los restantes datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.5.8.

IV.5.16. - Síntesis de (1*S*, 5*R*, 6*R*)-2-etinil-5,6-(isopropilidendioxi)-3-metilciclohex-2-enol, (+)-16a.



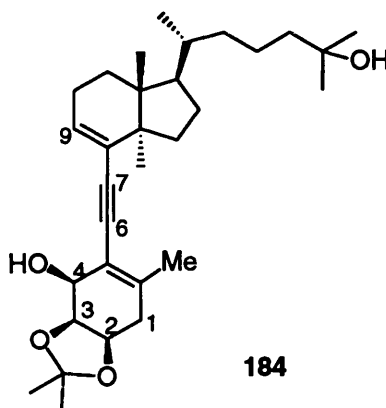
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.5.9, a partir de (-)-172 (33 mg, 0.10 mmol) se obtuvo (+)-16a (18 mg, 84 %) como un aceite incoloro.

Datos de (+)-**16a**:

$[\alpha]^{25}_D +34.1$ (*c* 0.05, CHCl₃)

Los restantes datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.5.9.

IV.5.17. - Síntesis de 6,7-dideshidro-4 α , 25-dihidroxi-2,3- α -(isopropilidendioxi)previtamina D₃, **184.**



A una disolución del triflato **183**^{95b} (20 mg, 0.05 mmol) y del enino **16a** (12 mg, 0.06 mmol) en DMF (1.00 ml) se le añadió (PPh₃)₂PdCl₂ (1 mg, 1.4x10⁻³ mmol) y Et₃N (0.03 ml, 0.19 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 4h. El crudo fue lavado con disolución acuosa saturada de NaCl y la fase orgánica se dejó secar sobre MgSO₄. Tras filtración del mismo y evaporación del disolvente a vacío, se obtuvo un crudo de reacción, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 10:1). Así, fue posible aislar **184** (6 mg, 25 %) además del producto de partida **183** (14 mg, 69 %), ambos como aceites incoloros.

Datos de **184**:

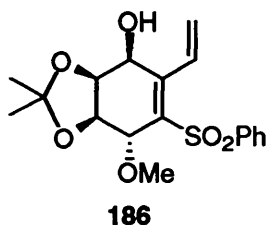
^{95b} J. L. Mascareñas, L. A. Sarandeses, L. Castedo, A. Mourillo. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3485-3498.

$R_f = 0.18$ (Hex:AcOEt 2:1)

^1H RMN (CDCl_3): 0.71 (s, 3 H, Me), 0.96 (d, 3 H, $J = 5.0$ Hz, Me), 1.23 (s, 3 H, Me), 1.27 (s, 3 H, Me), 1.35 (s, 3 H, Me), 1.39 (s, 3 H, Me), 2.00 (s, 3 H, Me), 4.01-4.05 (m, 1 H, H-2), 4.50 (s, 2 H, H-3 y H-4), 5.98-6.03 (m, 1 H, H-9).

IV.6. - SÍNTESIS DE RANCINAMICINAS Y α -DL- Y α -D-6-DESOXI-CARBATALOPIRANOSA.

IV.6.1. - Síntesis de (1*S**, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-2-vinilciclohex-2-enol, **186**.



A una disolución de Na en MeOH (MeONa 1 M, 3.3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió la sulfona **169a** (267 mg, 0.66 mmol) disuelta en MeOH (3.3 ml). Se agitó durante 20 min. y se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaCl. Se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, evaporándose el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose **186** (170 mg, 70 %) como un sólido blanco.

Datos de **186**:

R_f = 0.31 (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 131-132 °C

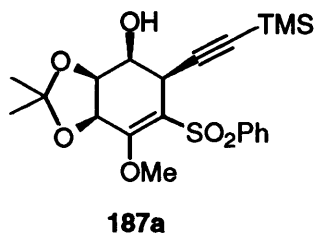
IR (KBr): 3500, 3000, 2940, 1600, 1450, 1390, 1310, 1220, 1155, 1095, 760.

¹H RMN (CDCl₃): 0.84 (s, 3 H, Me), 1.26 (s, 3 H, Me), 2.23 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, OH), 3.44 (s, 3 H, OMe), 4.59 (s ancho, 1 H, H-4 ó H-6), 4.60 (s ancho, 1 H, H-4 ó H-6), 4.72 (s ancho, 1 H, H-5), 4.75 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, H-1), 5.44 (dd, 1 H, J = 1.5, 18.0 Hz, CH=CH₂ *trans*), 5.55 (dd, 1 H, J = 1.5, 12.0 Hz, CH=CH₂ *cis*), 6.79 (dd, 1 H, J = 12.0, 18.0 Hz, CH=CH₂), 7.47 (t, 2 H, J = 8.0 Hz, SO₂Ph), 7.55 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, SO₂Ph), 7.89 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, SO₂Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 24.2, 25.4, 57.6, 68.8, 74.0, 74.5, 76.3, 109.5, 123.7, 128.3, 128.6, 129.5, 129.6, 133.1, 135.2, 141.6.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$: C, 59.02; H, 6.01. Encontrado: C, 58.87; H, 6.17.

IV.6.2. - Síntesis de (1*S, 2*R**, 5*S**, 6*S**)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-2-(trimetilsililetinil)-4-metoxiciclohex-3-enol, 187a.**



A una disolución de trimetilsililacetileno (0.07 ml, 0.53 mmol) en THF (2.00 ml) a 0 °C, se le añadió *n*-BuLi (0.40 ml, 0.64 mmol). Transcurridos 30 min., se añadió el acetiluro de litio sobre una disolución de la sulfona vinílica **112** (60 mg, 0.18 mmol) en tolueno (3.60 ml), enfriada a 0 °C. Después de 5 min., se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 , el cual se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex: AcOEt 2:1). Se obtuvo así **187a** (53 mg, 69 %) como un sólido blanco.

Datos de **187a**:

R_f = 0.54 (Hex:AcOEt 1:2), Pf: 168-169 °C

IR (KBr): 3700, 2900-3000, 2180, 1620, 1360, 1300, 1250, 1150, 1080, 1000, 850, 765.

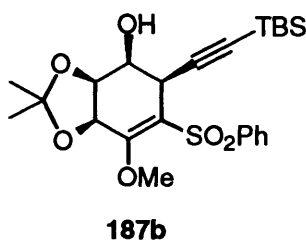
^1H RMN (CDCl_3): 0.19 (s, 9 H, TMS), 1.19 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 2.92 (d, 1 H, J = 12.1 Hz, OH), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.91 (ddd, 1 H, J = 2.9, 6.2, 12.1 Hz, H-1), 4.37 (d, 1 H, J = 6.2 Hz, H-2), 4.56 (dd, 1 H, J = 2.9, 6.2 Hz, H-6), 4.78 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-5),

7.47 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO₂Ph), 7.55 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz, SO₂Ph), 8.10 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -0.12, 25.8, 27.1, 32.2, 56.6, 66.3, 71.3, 76.9, 89.2, 102.0, 111.7, 128.1, 128.1, 132.8, 141.8, 144.2, 158.1.

Microanálisis: Calculado para C₂₁H₂₈O₆SSi: C, 57.80; H, 6.42. Encontrado: C, 57.68; H, 6.37.

IV.6.3. - Síntesis de (1*S**, 2*R**, 5*S**, 6*S**)-2-(*t*-butildimetilsililetinil)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-3-enol, **187b**.



A una disolución de *t*-butildimetilsililacetileno (0.17 ml, 0.89 mmol) en THF (2.00 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió *n*-BuLi (0.67 ml, 1.07 mmol). Pasados 20 min., se añadió el *t*-butildimetilacetiluro de litio sobre una disolución de la sulfona **112** (100 mg, 0.30 mmol) en tolueno (6.00 ml). Transcurridos 5 min., se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, el cual se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:1), obteniendo **187b** (131 mg, 93 %) como un aceite incoloro.

Datos de **187b**:

$R_f = 0.40$ (Hex:AcOEt 1:2)

IR (CCl₄): 3400, 2920, 1620, 1600, 1580, 1420, 1380, 1150, 1100, 1025, 925, 840.

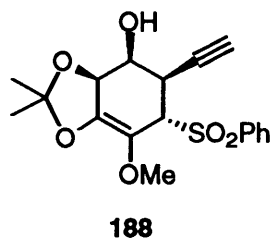
¹H RMN (CDCl₃): 0.12 (s, 3 H, Me), 0.15 (s, 3 H, Me), 0.97 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.19 (s, 3 H, Me), 1.32 (s, 3 H, Me), 2.90 (d, 1 H, $J = 12.4$ Hz, OH), 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.85 (ddd, 1 H,

$J = 2.9, 6.6, 12.1$ Hz, H-1), 4.35 (dd, 1 H, $J = 2.6, 6.2$ Hz, H-2), 4.57 (dd, 1 H, $J = 2.6, 5.9$ Hz, H-6), 4.77 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 7.48 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz, SO₂Ph), 7.58 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 8.10 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -4.6, -4.5, 16.6, 26.1, 27.3, 32.3, 56.7, 66.1, 71.3, 77.0, 87.9, 102.4, 111.7, 115.8, 128.2, 132.7, 137.0, 141.9, 158.1.

Microanálisis: Calculado para C₂₄H₃₄O₆SSi: C, 60.25; H, 7.11. Encontrado: C, 60.17; H, 7.14.

IV.6.4. - Síntesis de (1*S**, 2*S**, 5*S**, 6*R**)-6-etinil-5-fenilsulfonil-2,3-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-3-enol, **188**.



A una disolución de Na en MeOH (MeONa 1.0 M, 2.3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió **187a** (144 mg, 0.33 mmol) disuelto en MeOH (1.0 ml). Transcurridas 1.5 h., la reacción se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄, el cual fue filtrado y el disolvente evaporado a presión reducida. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:1), obteniéndose finalmente **188** (102 mg, 85 %) como un sólido blanco.

Datos de **188**:

$R_f = 0.11$ (Hex:AcOEt 1:1), Pf: 134-136 °C

IR (KBr): 3500, 2170, 1420, 1310, 1280, 1090, 870, 760.

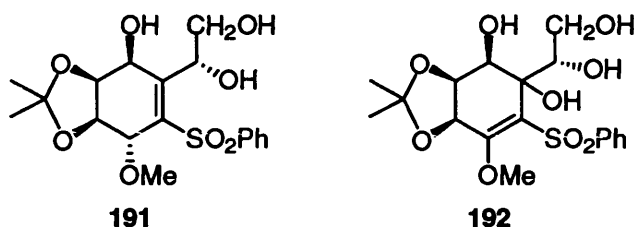
¹H RMN (CDCl₃): 1.25 (s, 3 H, Me), 1.34 (s, 3 H, Me), 2.96 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz, CCH), 2.33 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz, OH), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.94 (ddd, 1 H, $J = 2.9, 6.6, 11.7$ Hz,

H-1), 4.35 (dd, 1 H, $J = 2.6, 6.6$ Hz, H-6), 4.58 (dd, 1 H, $J = 2.6, 5.9$ Hz, H-2), 4.78 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 7.50 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO₂Ph), 7.58 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, SO₂Ph), 8.06 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): 25.8, 26.9, 31.2, 56.6, 66.5, 71.4, 72.8, 76.9, 111.9, 115.8, 128.1, 132.9, 141.8, 158.1.

Microanálisis: Calculado para C₁₈H₂₀O₆S: C, 59.34; H, 5.49. Encontrado: C, 59.26; H, 5.53.

IV.6.5. - Síntesis de (1S*, 4R*, 5S*, 6S*, 1'R*)-2-(1',2'-etanodiol)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-2-enol, 191 y (1R*, 2S* ó 2R*, 5S*, 6S*, 1'S*)-2-(1',2'-etanodiol)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-3-en-1,2-diol, 192.



A una disolución del dieno **186** (55 mg, 0.15 mmol) en una mezcla de acetona:H₂O 8:1 (0.8 ml acetona, 0.1 ml H₂O) se le añadió Me₃NO·2H₂O (23 mg, 0.20 mmol) y OsO₄ (2.5 % *t*-BuOH) (0.04 ml, 3x10⁻³ mmol) y se agitó durante 25 min. A continuación, se hidrolizó con NaHSO₃ y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1), obteniendo así el triol **191** (33 mg, 55 %) como un sólido blanco y **192** (11 mg, 18 %) como un aceite incoloro. Rendimiento global: 73 %.

Datos de 191:

$R_f = 0.20$ (Hex:AcOEt 1:20), Pf: 120-122 °C

IR (KBr): 3400, 1525, 1430, 1370, 1220, 1060, 760.

^1H RMN (CDCl_3): 1.15 (s, 3 H, Me), 1.31 (s, 3 H, Me), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.52 (dd, 1 H, $J=3.7, 11.9$ Hz, CH_2OH), 3.76 (dd, 1 H, $J=5.8, 11.9$ Hz, CH_2OH), 3.91-3.99 (m, 3 H, 3 OH), 4.54-4.59 (m, 2 H, H-1 y H-6), 4.63-4.67 (m, 1 H, H-5), 4.94 (d, 1 H, $J=3.5$ Hz, H-4), 5.81 (dd, 1 H, $J=3.8, 5.7$ Hz, CHOHCH_2OH), 7.55 (t, 2 H, $J=7.5$ Hz, SO_2Ph), 7.63 (t, 1 H, $J=7.3$ Hz, SO_2Ph), 7.94 (d, 2 H, $J=7.5$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 24.2, 25.6, 57.9, 66.1, 70.6, 71.7, 73.8, 74.5, 76.6, 109.8, 128.0, 129.4, 133.9, 135.6, 140.8, 156.8.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}$: C, 54.00; H, 6.00. Encontrado: C, 54.11; H, 5.94.

Datos de **192**:

$R_f=0.30$ (Hex:AcOEt 1:20)

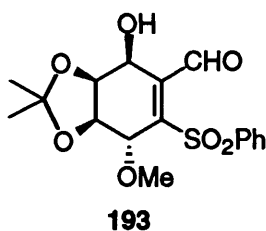
IR (CH_2Cl_2): 3460, 3020, 1450, 1390, 1315, 1220, 1160, 1100, 915.

^1H RMN (CDCl_3): 0.78 (s, 3 H, Me), 1.21 (s, 3 H, Me), 3.41 (s, 3 H, OMe), 4.21-4.26 (m, 4 H, CH_2OH y 3 OH), 4.50 (t, 1 H, $J=7.9$ Hz, CH_2OH), 4.54-4.61 (m, 3 H, H-1, H-5 y H-6), 5.25 (t, 1 H, $J=7.2$ Hz, CHOHCH_2OH), 7.60 (t, 2 H, $J=7.7$ Hz, SO_2Ph), 7.68 (d, 1 H, $J=7.3$ Hz, SO_2Ph), 7.96 (d, 2 H, $J=7.7$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 23.7, 25.4, 58.7, 69.3, 73.0, 75.3, 75.7, 76.6, 101.8, 109.6, 128.4, 129.6, 134.6, 136.1, 138.8, 158.5.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$: C, 51.92; H, 5.77. Encontrado: C, 51.83; H, 5.66.

IV.6.6. - Síntesis de (3*R, 4*S**, 5*S**, 6*S**)-2-fenilsulfonil-4,5-(isopropilidendioxi)-3-metoxiciclohex-1-en-6-olcarbaldehído, 193.**



Procedimiento A: A una disolución del triol **191** (39 mg, 0.10 mmol) en una mezcla de THF:H₂O 1:1 (0.5 ml THF, 0.5 ml H₂O), se le añadió NaIO₄ (31 mg, 0.15 mmol), se dejó agitando durante 1 h. y seguidamente se hidrolizó con H₂O. Se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y, tras filtración, se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvo así el aldehído **193** (26 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

Procedimiento B: A una disolución de **186** (163 mg, 0.44 mmol) en una mezcla de CH₃CN:CCl₄:H₂O 3:3:4 (2.5 ml CH₃CN, 2.5 ml CCl₄, 3.4 ml H₂O) se le añadió NaIO₄ (188 mg, 0.88 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. y se le añadió RuCl₃·H₂O (4 mg, 0.02 mmol). Transcurridos 30 min. se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del crudo se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose **193** (108 mg, 67 %) como un aceite incoloro.

Datos de **193**:

R_f = 0.32 (Hex:AcOEt 1:2)

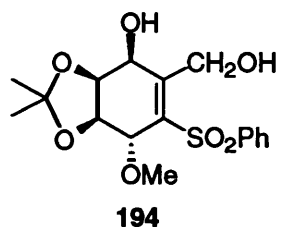
IR (CCl₄): 3400, 3020, 1715, 1220, 1100, 760.

¹H RMN (CDCl₃): 0.82 (s, 3 H, Me), 1.20 (s, 3 H, Me), 2.98 (d, 1 H, J = 10.5 Hz, OH), 3.40 (s, 3 H, OMe), 4.31 (d, 1 H, J = 2.7 Hz, H-3), 4.51 (dd, 1 H, J = 2.7, 7.1 Hz, H-4), 4.57 (dd, 1 H, J = 4.0, 7.1 Hz, H-5), 4.87 (dd, 1 H, J = 3.9, 10.1 Hz, H-6), 7.56 (t, 2 H, J = 7.7 Hz, SO₂Ph), 7.64 (t, 1 H, J = 7.1 Hz, SO₂Ph), 7.86 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, SO₂Ph), 10.45 (s, 1 H, CHO).

¹³C RMN (CDCl₃): 24.2, 25.3, 58.3, 68.1, 73.6, 74.4, 75.6, 110.0, 128.8, 129.4, 134.2, 139.1, 139.8, 152.9, 194.0.

Microanálisis: Calculado para C₁₇H₂₀O₇S: C, 55.44; H, 5.44. Encontrado: C, 55.59; H, 5.56.

IV.6.7. - Síntesis de (1*S, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-3-fenilsulfonil-2-(hidroximetil)-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-2-enol, 194.**



A una disolución de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (201 mg, 0.54 mmol) en MeOH (1.4 ml), enfriada a -78°C , se le añadió NaBH_4 (12 mg, 0.32 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min. y se adicionó **193** (101 mg, 0.27 mmol) disuelto en MeOH (1.4 ml). Se agitó entonces durante 3.5 h. dejando subir lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió H_2O y disolución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y, tras filtración, el disolvente se evaporó a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:1) obteniéndose el compuesto **194** (66 mg, 66 %) como un sólido blanco.

Datos de **194**:

$R_f = 0.46$ (Hex:AcOEt 1:5), Pf: $105\text{--}106^\circ\text{C}$

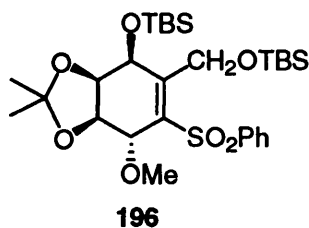
IR (KBr): 3250, 2930, 1530, 1420, 1150, 1100, 940.

^1H RMN (CDCl_3): 0.92 (s, 3 H, Me), 1.28 (s, 3 H, Me), 2.65 (m, 1 H, CH_2OH), 3.19 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz, OH), 3.37 (s, 3 H, OMe), 4.58 (dd, 1 H, $J = 2.6, 7.4$ Hz, H-5), 4.62-4.66 (m, 2 H, H-4 y H-6), 4.71-4.78 (m, 2 H, H-1 y CH_2), 4.86 (dd, 1 H, $J = 6.3, 12.9$ Hz, CH_2), 7.55 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph), 7.62 (t, 1 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph), 7.94 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, SO_2Ph).

^{13}C RMN (CDCl_3): 24.1, 25.3, 57.4, 57.6, 69.3, 74.0, 74.1, 75.8, 109.6, 127.8, 129.1, 133.5, 136.6, 141.1, 156.5.

222 *Capítulo IV*
Microanálisis: Calculado para C₁₇H₂₂O₇S: C, 55.14; H, 5.95. Encontrado: C, 55.07; H, 5.83.

IV.6.8. - Síntesis de (3*S, 4*S**, 5*S**, 6*R**)-3-(*t*-butildimetilsililoxi)-2-(*t*-butildimetilsililoximetil)-1-fenilsulfonil-4,5-(isopropilidendioxi)-6-metoxi-ciclohexeno, 196.**



A una disolución del diol **194** (66 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (1.80 ml) se le añadió Et₃N (0.06 ml, 0.44 mmol) y TfOTBS (0.08 ml, 0.44 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se le añadió una punta de espátula de K₂CO₃ y disolución acuosa de NaHCO₃ al 5 %. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas se lavaron con H₂O, se dejaron secar sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose **196** (97 mg, 90 %) como un aceite incoloro.

Datos de **196**:

R_f = 0.37 (Hex:AcOEt 5:1)

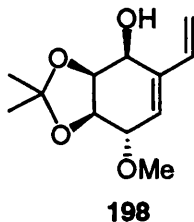
IR (CCl₄): 2920, 2860, 1470, 1450, 1380, 1320, 1150, 1100.

¹H RMN (CDCl₃): 0.15 (s, 6 H, 2 Me), 0.16 (s, 6 H, 2 Me), 0.86 (s, 3 H, Me), 0.93 (s, 18 H, 2 *t*-Bu), 1.19 (s, 3 H, Me), 3.32 (s, 3 H, OMe), 4.39 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 7.3 Hz, H-5), 4.43 (d, 1 H, *J* = 2.9 Hz, H-6), 4.46 (dd, 1 H, *J* = 3.4, 7.3 Hz, H-4), 4.66 (d, 1 H, *J* = 9.8 Hz, CH₂), 4.89 (d, 1 H, *J* = 3.4 Hz, H-3), 4.99 (d, 1 H, *J* = 9.8 Hz, CH₂), 7.48 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, SO₂Ph), 7.55 (t, 1 H, *J* = 7.2 Hz, SO₂Ph), 7.95 (d, 2 H, *J* = 6.8 Hz, SO₂Ph).

¹³C RMN (CDCl₃): -4.9, -4.8, -2.9, 18.5, 23.8, 25.7, 26.1, 55.4, 57.5, 69.3, 74.8, 75.1, 77.1, 109.2, 128.2, 128.7, 132.9, 135.5, 141.6, 157.3.

Microanálisis: Calculado para C₂₉H₅₀O₇SSi₂: C, 58.19; H, 8.36. Encontrado: C, 58.08; H, 8.25.

IV.6.9. - Síntesis de (1*S, 4*S**, 5*R**, 6*S**)-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-2-vinilciclohex-2-enol, 198.**



A una disolución de **186** (333 mg, 0.90 mmol) en MeOH se le añadió Na₂HPO₄ (505 mg, 3.55 mmol) y tras enfriar a -20 °C, se adicionó amalgama de Na al 6 % (2.28 g, 2.5 g/mmol). La mezcla se agitó durante 3.5 h. dejando subir lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente. A continuación, se hidrolizó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida aislándose así **198** (164 mg, 80 %) como un aceite incoloro.

Datos de **198**:

R_f = 0.62 (Hex:AcOEt 2:1)

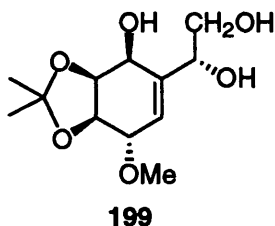
IR (CCl₄): 3420, 2920, 1710, 1650, 1480, 1060.

¹H RMN (CDCl₃): 1.42 (s, 3 H, Me), 1.57 (s, 3 H, Me), 2.59 (s, 1 H, OH), 3.52 (s, 3 H, OMe), 4.21 (m, 2 H, H-5 y H-6), 4.33 (s, 1 H, H-4), 4.71 (s, 1 H, H-1), 5.17 (d, 1 H, *J* = 11.1 Hz, CH=CH₂ *cis*), 5.43 (d, 1 H, *J* = 17.5 Hz, CH=CH₂ *trans*), 5.94 (s, 1 H, H-3), 6.41 (dd, 1 H, *J* = 11.1, 17.5 Hz, CH=CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃): 24.1, 26.4, 57.5, 62.6, 75.0, 78.5, 79.9, 110.2, 113.9, 132.3, 135.2, 137.4.

Microanálisis: Calculado para $C_{12}H_{18}O_4$: C, 63.72; H, 7.96. Encontrado: C, 63.61; H, 8.08.

IV.6.10. - Síntesis de (1*S, 4*S**, 5*R**, 6*S**, 1'*R**)-2-(1',2'-etanodiol)-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-2-enol, 199.**



A una disolución del triol **191** (49 mg, 0.12 mmol) en MeOH (1.23 ml), se le añadió Na_2HPO_4 (68 mg, 0.48 mmol) y tras enfriar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionó amalgama de Na al 6 % (307 mg, 2.5 g/mmol). A continuación, se dejó subir la temperatura lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h., seguidamente se evaporó el disolvente a vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:5). Se obtuvo así **199** (19 mg, 61 %) como un sólido blanco.

Datos de **199**:

$R_f = 0.60$ (Hex:MeOH 2:1), Pf: $92-94\text{ }^{\circ}\text{C}$

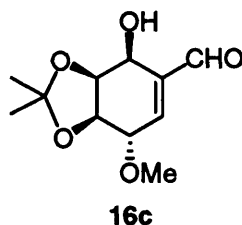
IR (KBr): 3600-3200, 2920, 1380, 1160, 1060, 670.

^1H RMN (CDCl_3): 1.40 (s, 3 H, Me), 1.50 (s, 3 H, Me), 3.45 (s, 3 H, OMe), 3.72-3.79 (m, 4 H, CH_2OH y 2 OH), 4.13 (t, 1 H, $J = 3.5\text{ Hz}$, H-6), 4.28-4.34 (m, 2 H, H-5 y OH), 4.37-4.39 (m, 1 H, H-4), 4.51 (s, 1 H, CHOHCH_2OH), 4.57 (d, 1 H, $J = 3.5\text{ Hz}$, H-1), 5.98 (d, 1 H, $J = 2.9\text{ Hz}$, H-3).

^{13}C RMN (CDCl_3): 24.3, 26.4, 57.4, 64.4, 66.0, 72.6, 74.1, 75.6, 77.9, 110.0, 128.7, 140.8.

Microanálisis: Calculado para $C_{12}H_{20}O_6$: C, 55.38; H, 7.69. Encontrado: C, 55.27; H, 7.59.

IV.6.11. - Síntesis de (3*S, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-4,5-(isopropilidendioxi)-3-metoxiciclohex-1-en-6-ol-carbaldehído, 16c.**



Procedimiento A: A una disolución de **198** (32 mg, 0.14 mmol) en una mezcla de CH₃CN:CCl₄:H₂O 3:3:4 (0.4 ml CH₃CN, 0.4 ml CCl₄, 0.6 ml H₂O) se le añadió NaIO₄ (60 mg, 0.28 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. y se adicionó RuCl₃·H₂O (1.3 mg, 0.01 mmol). Después de 50 min. se hidrolizó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y, tras filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del crudo se llevó a cabo mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose **16c** (16 mg, 50 %) como un aceite incoloro.

Procedimiento B: A una disolución del triol **199** (39 mg, 0.10 mmol) en una mezcla THF:H₂O 1:1 (0.5 ml THF, 0.5 ml H₂O), se le añadió NaIO₄ (31 mg, 0.15 mmol), se agitó durante 1 h. y seguidamente se hidrolizó con H₂O. Se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO₄ y, tras filtración, se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvo así el aldehído **16c** (26 mg, 71 %) como un aceite incoloro.

Datos de **16c**:

R_f = 0.33 (Hex:AcOEt 1:1)

IR (CCl₄): 3560, 3045, 1700, 1380, 1220, 1160, 1075, 740.

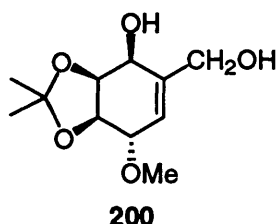
¹H RMN (CDCl₃): 1.42 (s, 3 H, Me), 1.57 (s, 3 H, Me), 2.68 (s, 1 H, OH), 3.57 (s, 3 H, OMe), 4.17 (dd, 1 H, *J* = 3.7, 8.4 Hz, H-5), 4.29 (dd, 1 H, *J* = 5.3, 8.6 Hz, H-4), 4.51 (dd, 1

H, $J = 1.3, 5.5$ Hz, H-3), 4.96 (d, 1 H, $J = 3.8$ Hz, H-6), 6.98 (s, 1 H, H-2), 9.56 (s, 1 H, CHO).

^{13}C RMN (CDCl_3): 24.2, 26.5, 58.1, 60.0, 74.7, 78.9, 80.3, 111.0, 140.6, 153.8, 189.8.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 57.90; H, 7.02. Encontrado: C, 57.82; H, 6.90.

IV.6.12. - Síntesis de (1*S, 4*S**, 5*R**, 6*S**)-2-(hidroximetil)-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-2-enol, 200.**



A una disolución de **16c** (23 mg, 0.10 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C se le añadió LiAlH_4 (10 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min. La reacción se hidrolizó con H_2O y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se dejaron secar sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 1:5) y se obtuvo **200** (21 mg, 91 %) como un aceite incoloro.

Datos de **200**:

$R_f = 0.27$ (Hex:AcOEt 1:5)

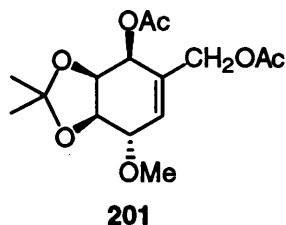
IR (CCl_4): 3500, 2940, 2880, 1650, 1390, 1380, 1110, 1070.

^1H RMN (CDCl_3): 1.38 (s, 3 H, Me), 1.45 (s, 3 H, Me), 3.40 (s, 3 H, OMe), 4.07 (t, 1 H, $J = 3.8$ Hz, H-4), 4.25 (s, 2 H, CH_2), 4.34 (dd, 1 H, $J = 3.9, 7.7$ Hz, H-5), 4.43 (dd, 1 H, $J = 4.1, 7.8$ Hz, H-6), 4.48 (d, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-1), 5.94 (d, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-3).

^{13}C RMN (CDCl_3): 24.3, 26.3, 57.1, 64.4, 66.3, 67.8, 75.7, 76.3, 109.7, 125.3, 142.2.

Microanálisis: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 57.39; H, 7.83. Encontrado: C, 57.28; H, 7.72.

IV.6.13. - Síntesis de (3*S, 4*R**, 5*S**, 6*S**)-6-acetoxi-1-(acetoximetil)-4,5-(isopropilidendioxi)-3-metoxiciclohexeno, 201.**



A una disolución del diol **200** (13 mg, 0.06 mmol) en piridina (0.30 ml) se le añadió DMAP (cantidades catalíticas) y Ac₂O (0.02 ml, 0.18 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h., evaporando a continuación el disolvente a vacío. Así, se aisló el derivado acetilado **201** (17 mg, 89 %) como un aceite incoloro.

Datos de **201**:

R_f = 0.45 (Hex:AcOEt 2:1)

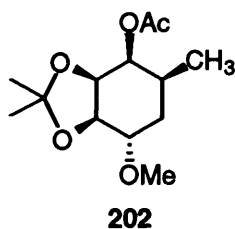
IR (CCl₄): 3390, 2940, 2860, 1750, 1720, 1380.

¹H RMN (CDCl₃): 1.36 (s, 3 H, Me), 1.45 (s, 3 H, Me), 2.07 (s, 3 H, Me), 2.11 (s, 3 H, Me), 3.46 (s, 3 H, OMe), 4.12-4.13 (m, 1 H, H-3), 4.33 (dd, 1 H, *J* = 4.0, 8.1 Hz, H-4), 4.40 (dd, 1 H, *J* = 4.0, 8.1 Hz, H-5), 4.65 (s, 2 H, CH₂), 5.58 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz, H-6), 6.05 (d, 1 H, *J* = 2.9 Hz, H-2).

¹³C RMN (CDCl₃): 20.8, 24.6, 26.1, 26.1, 57.2, 64.3, 67.4, 74.2, 77.7, 77.7, 110.2, 130.7, 134.4, 170.3.

Microanálisis: Calculado para C₁₅H₂₂O₇: C, 57.33; H, 7.01. Encontrado: C, 57.29; H, 6.89.

IV.6.14. - Síntesis de α -DL-4-O-acetil-6-desoxi-2,3-O-isopropiliden-1-O-metilcarbatalopiranososa, 202.



Una disolución de **201** (17 mg, 0.05 mmol) en MeOH se sometió a presión de H₂ (30 psi) empleando Pd soportado sobre carbono como catalizador (58 mg, 0.05 mmol). Se agitó durante 2 h. y, a continuación, se eliminó el catalizador mediante una filtración en MeOH sobre gel de sílice. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt 5:1) obteniéndose **202** (6 mg, 43 %) como un aceite incoloro.

Datos de **202**:

R_f = 0.53 (Hex:AcOEt 2:1)

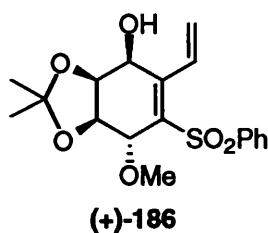
IR (CCl₄): 3850, 3740, 3650, 2930, 2840, 1740, 1680, 1645, 1560, 1545, 1470, 1460.

¹H RMN (CDCl₃): 1.05 (d, 3 H, *J* = 3.0 Hz, Me), 1.35 (s, 3 H, Me), 1.51 (s, 3 H, Me), 1.60-1.65 (m, 1 H, H-5), 1.72-1.81 (m, 2 H, CH₂), 2.14 (s, 3 H, Me), 3.44 (s, 3 H, OMe), 3.61 (dt, 1 H, *J* = 4.8, 8.0 Hz, H-1), 4.12 (dd, 1 H, *J* = 5.5, 6.6 Hz, H-2), 4.30 (dd, 1 H, *J* = 4.0, 7.0 Hz, H-3), 5.20 (t, 1 H, *J* = 4.0 Hz, H-4).

¹³C RMN (CDCl₃): 16.9, 26.9, 27.5, 29.6, 29.7, 30.8, 70.9, 74.7, 77.1, 77.2, 77.3, 109.3, 170.1.

Microanálisis: Calculado para C₁₃H₂₂O₅: C, 60.46; H, 8.53. Encontrado: C, 60.31; H, 8.64.

IV.6.15 - Síntesis de (1S, 4R, 5S, 6S)-3-fenilsulfonil-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-2-vinilciclohex-2-enol, (+)-186.



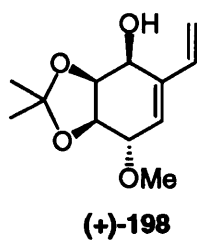
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.6.1, a partir de (-)-169a (120 mg, 0.30 mmol) se obtuvo (+)-186 (80 mg, 73 %) como un sólido blanco.

Datos de (+)-186:

$[\alpha]_D^{25} +158.9$ (c 0.9, CHCl_3)

El resto de los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.6.1.

IV.6.16. - Síntesis de (1S, 4S, 5R, 6S)-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxi-2-vinilciclohex-2-enol, (+)-198.



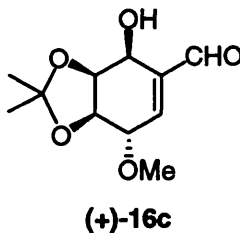
Siguiendo el procedimiento descrito en el punto IV.6.9, a partir de (+)-186 (80 mg, 0.22 mmol) se obtuvo (+)-198 (38 mg, 78 %) como un aceite incoloro.

Datos de (+)-198:

$[\alpha]_D^{25} +15.4$ (c 0.02, CHCl_3)

El resto de los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.6.9.

IV.6.17. - Síntesis de (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4,5-(isopropilidendioxi)-3-metoxiciclohex-1-en-6-ol-carbaldehído, (+)-16c.



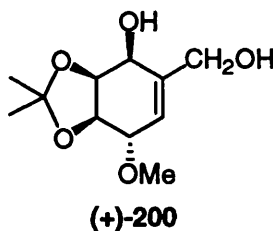
Siguiendo el procedimiento A descrito en el punto IV.6.11, a partir de (+)-198 (38 mg, 0.17 mmol) se obtuvo (+)-16c (19 mg, 50 %) como un aceite incoloro.

Datos de (+)-16c:

$[\alpha]_D^{25} +49.5$ (*c* 0.01, CHCl₃)

El resto de los datos espectroscópicos son idénticos a los descritos en el apartado IV.6.11.

IV.6.18. - Síntesis de (1*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-2-(hidroximetil)-5,6-(isopropilidendioxi)-4-metoxiciclohex-2-enol, (+)-200.



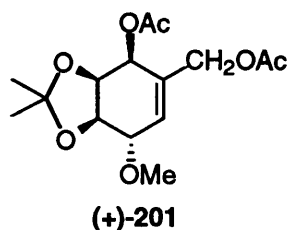
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.6.12, a partir de (+)-16c (19 mg, 0.08 mmol) se obtuvo (+)-200 (18 mg, 93 %) como un aceite incoloro.

Datos de (+)-200:

$[\alpha]^{25}_D +23.3$ (*c* 0.01, CHCl_3)

El resto de los datos espectroscópicos son idénticos a los indicados en el apartado IV.6.12.

IV.6.19. - Síntesis de (3*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-6-acetoxi-1-(acetoxi-metil)-4,5-(isopropilidendioxi)-3-metoxiciclohexeno, (+)-201.



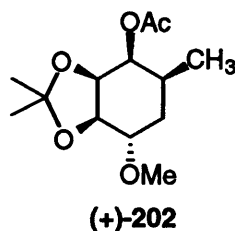
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.6.13, a partir de (+)-200 (18 mg, 0.08 mmol) se obtuvo (+)-201 (24 mg, 88 %) como un aceite incoloro.

Datos de (+)-201:

$[\alpha]^{25}_D +8.4$ (*c* 0.02, CHCl_3)

El resto de los datos espectroscópicos son idénticos a los indicados en el apartado IV.6.13.

IV.6.20. - Síntesis de α -D-4-*O*-acetil-6-desoxi-2,3-*O*-isopropiliden-1-*O*-metilcarbatalopiranos, (+)-202.



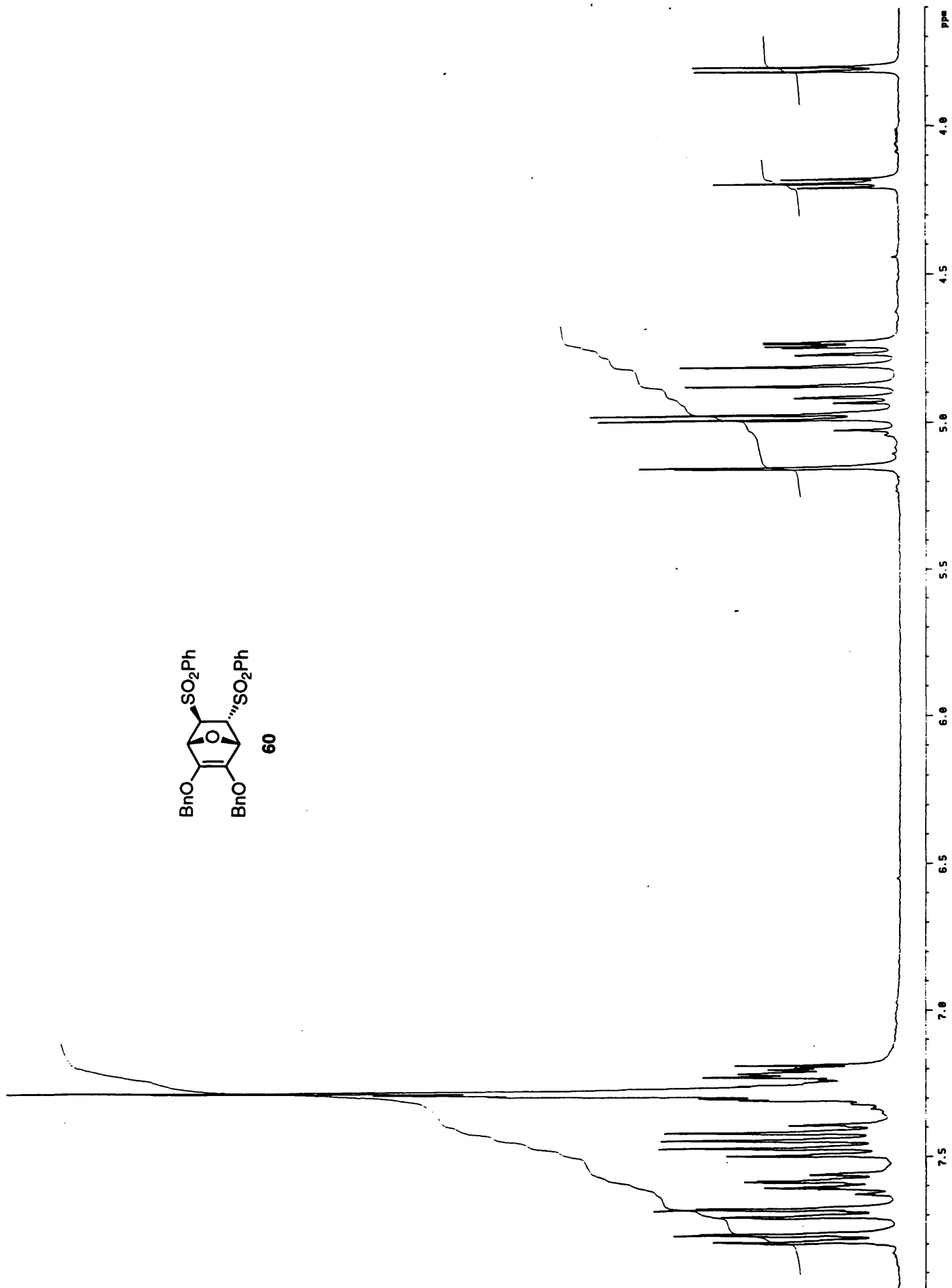
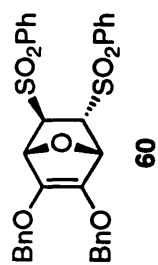
Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado IV.6.14, a partir de (+)-201 (24 mg, 0.07 mmol) se obtuvo (+)-202 (8 mg, 40 %) como un aceite incoloro.

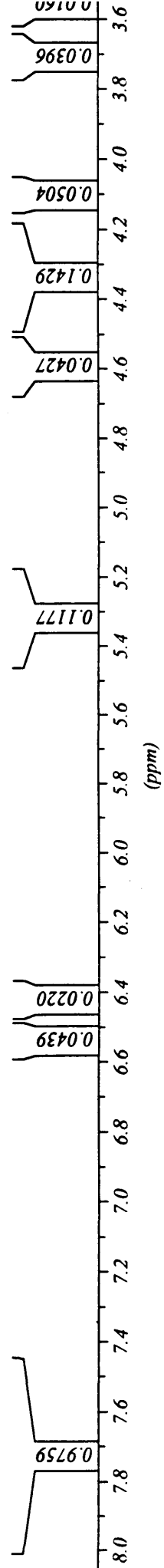
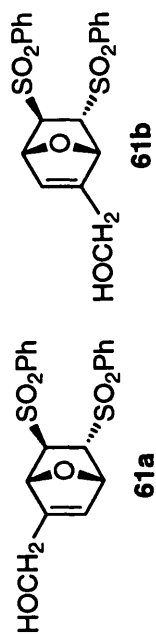
Datos de (+)-**202**:

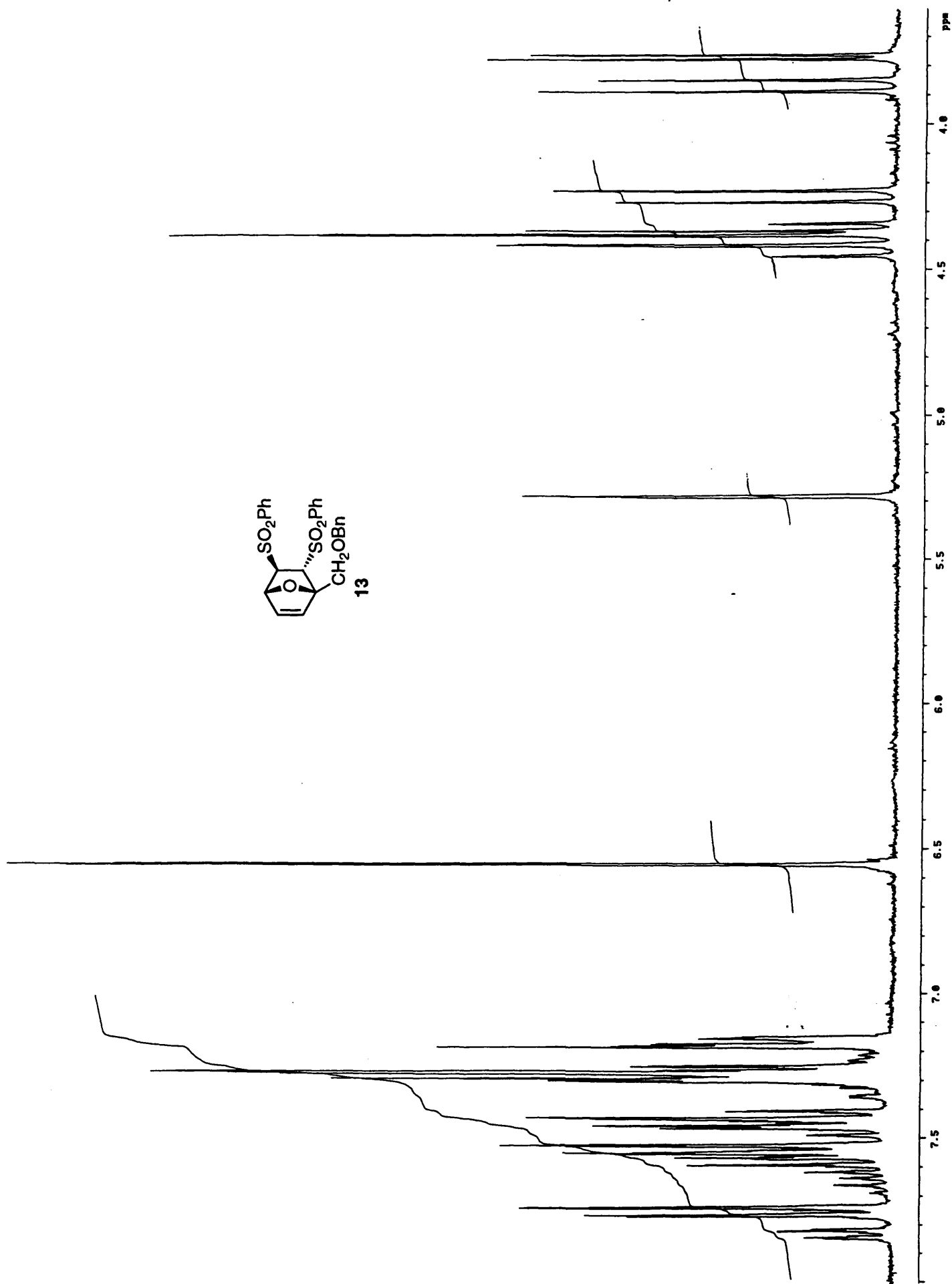
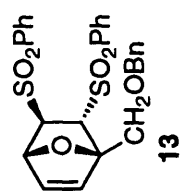
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.9$ (*c* 0.01, CHCl_3)

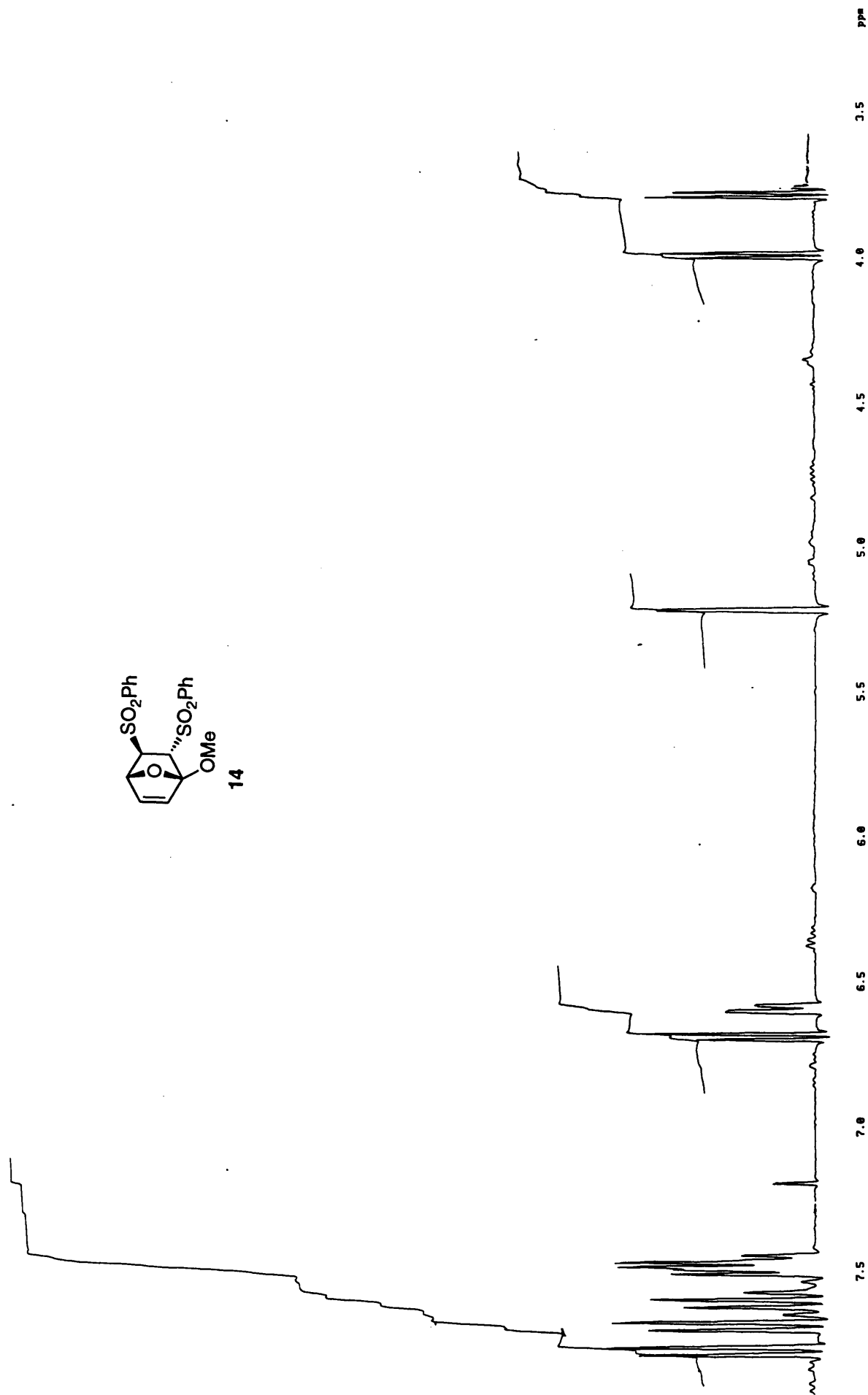
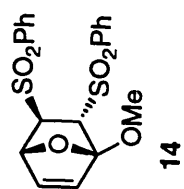
El resto de los datos espectroscópicos son idénticos a los indicados en el apartado IV.6.14.

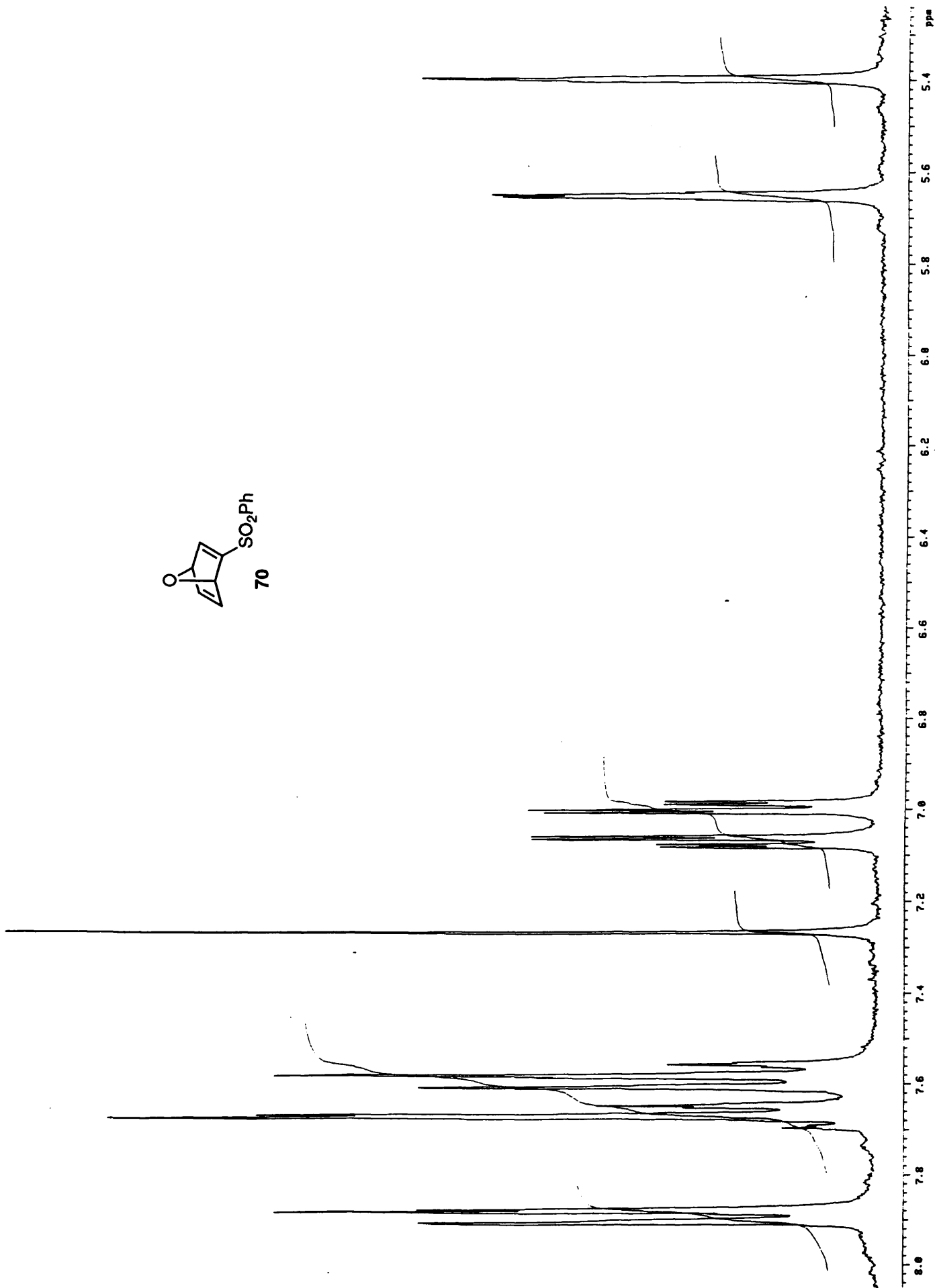
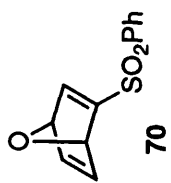
COLECCIÓN DE ESPECTROS

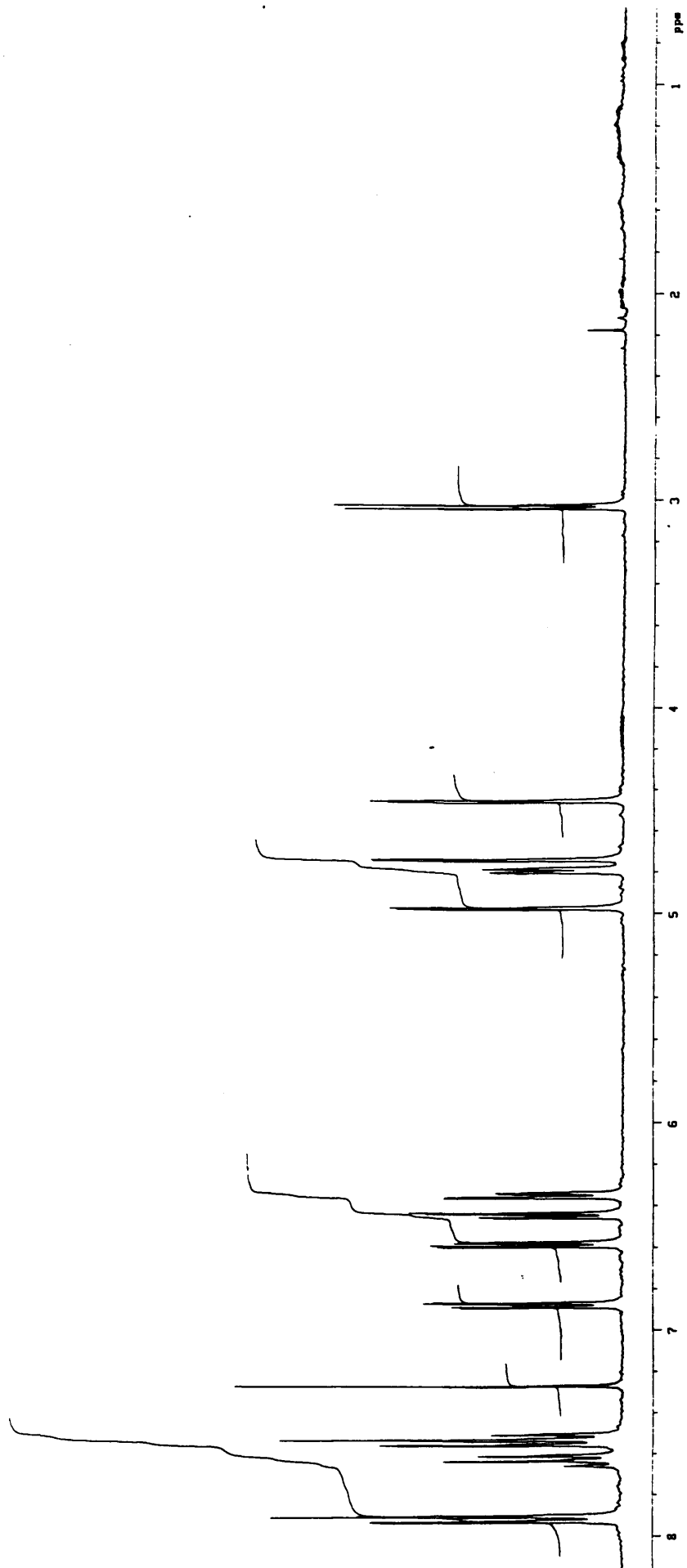
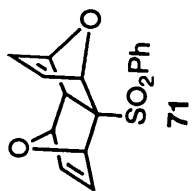


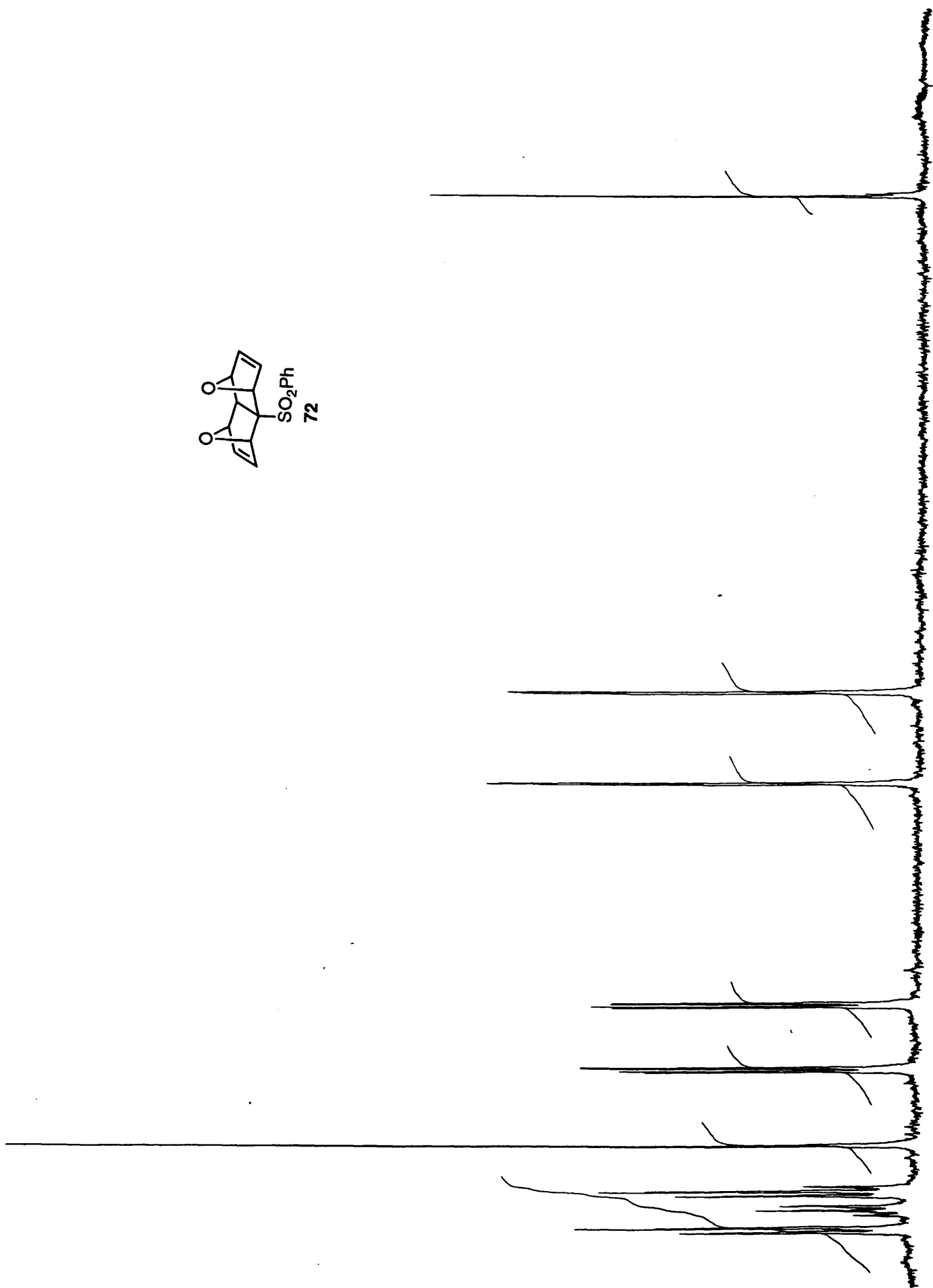
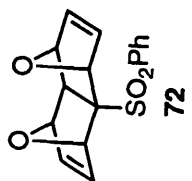


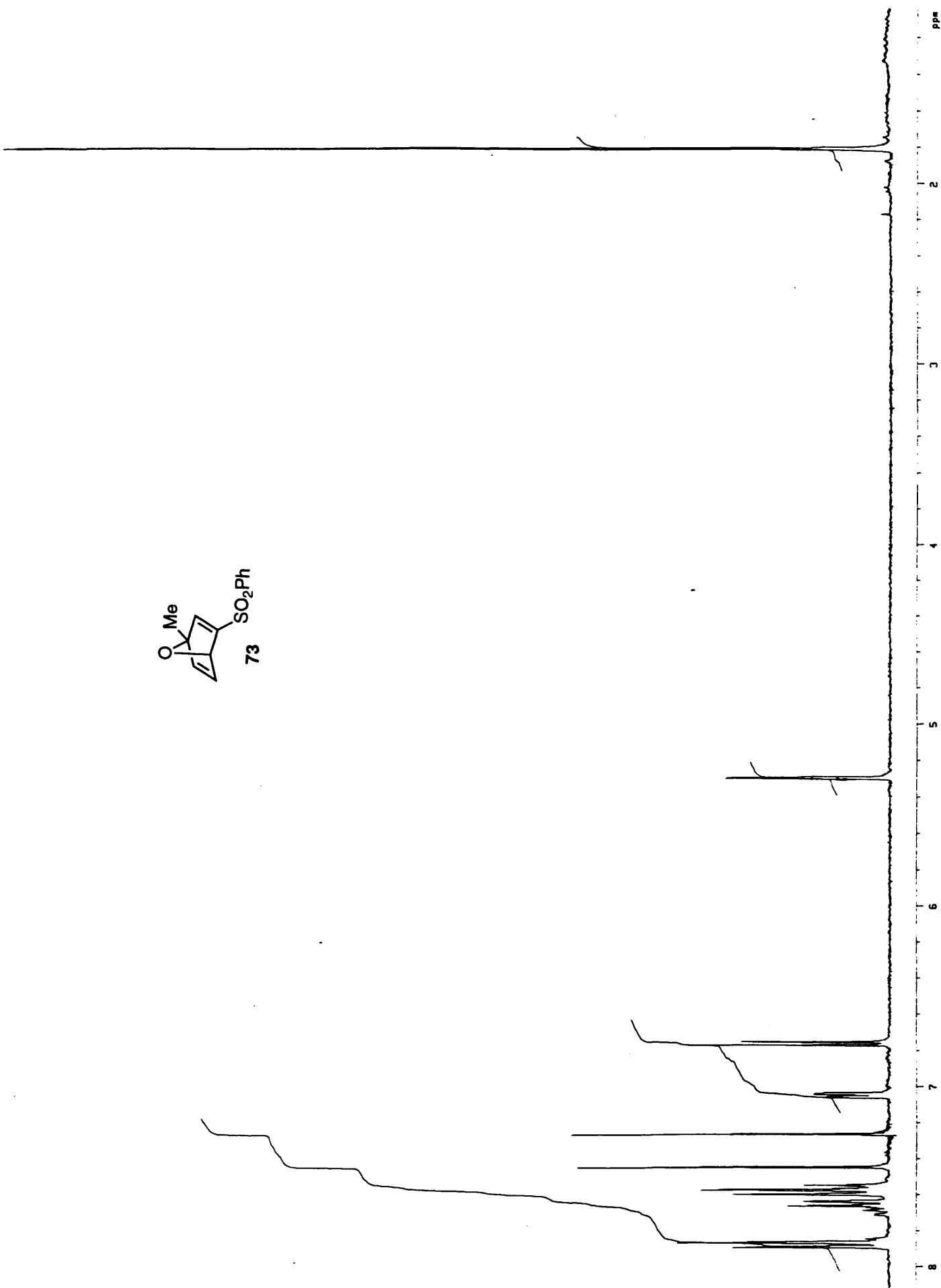
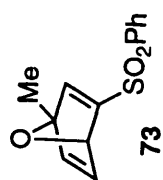


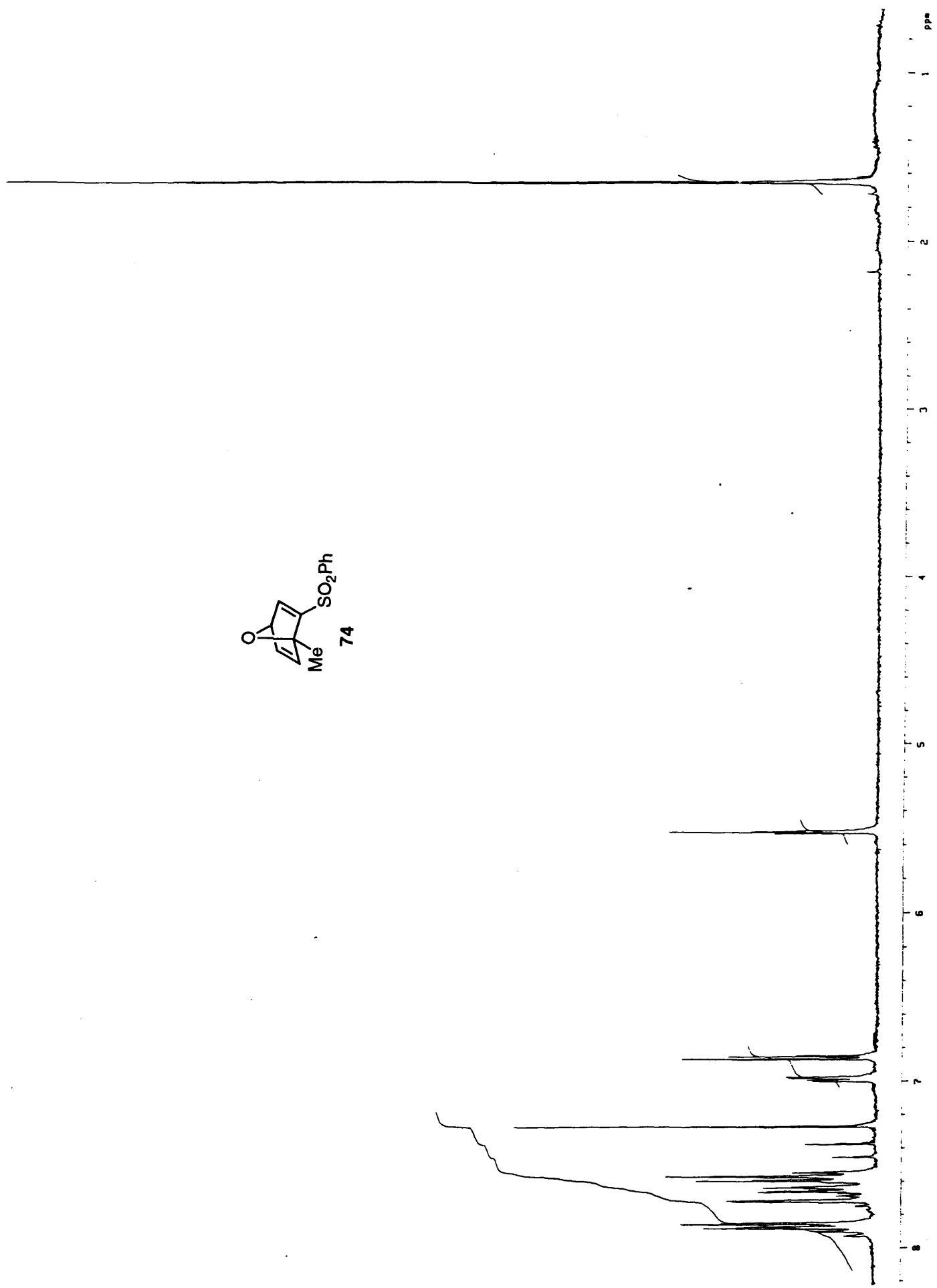
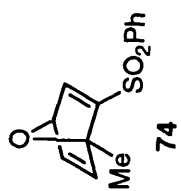


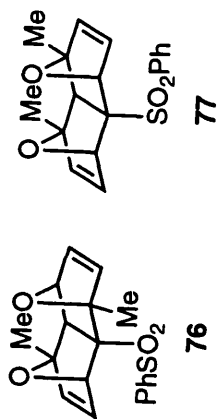
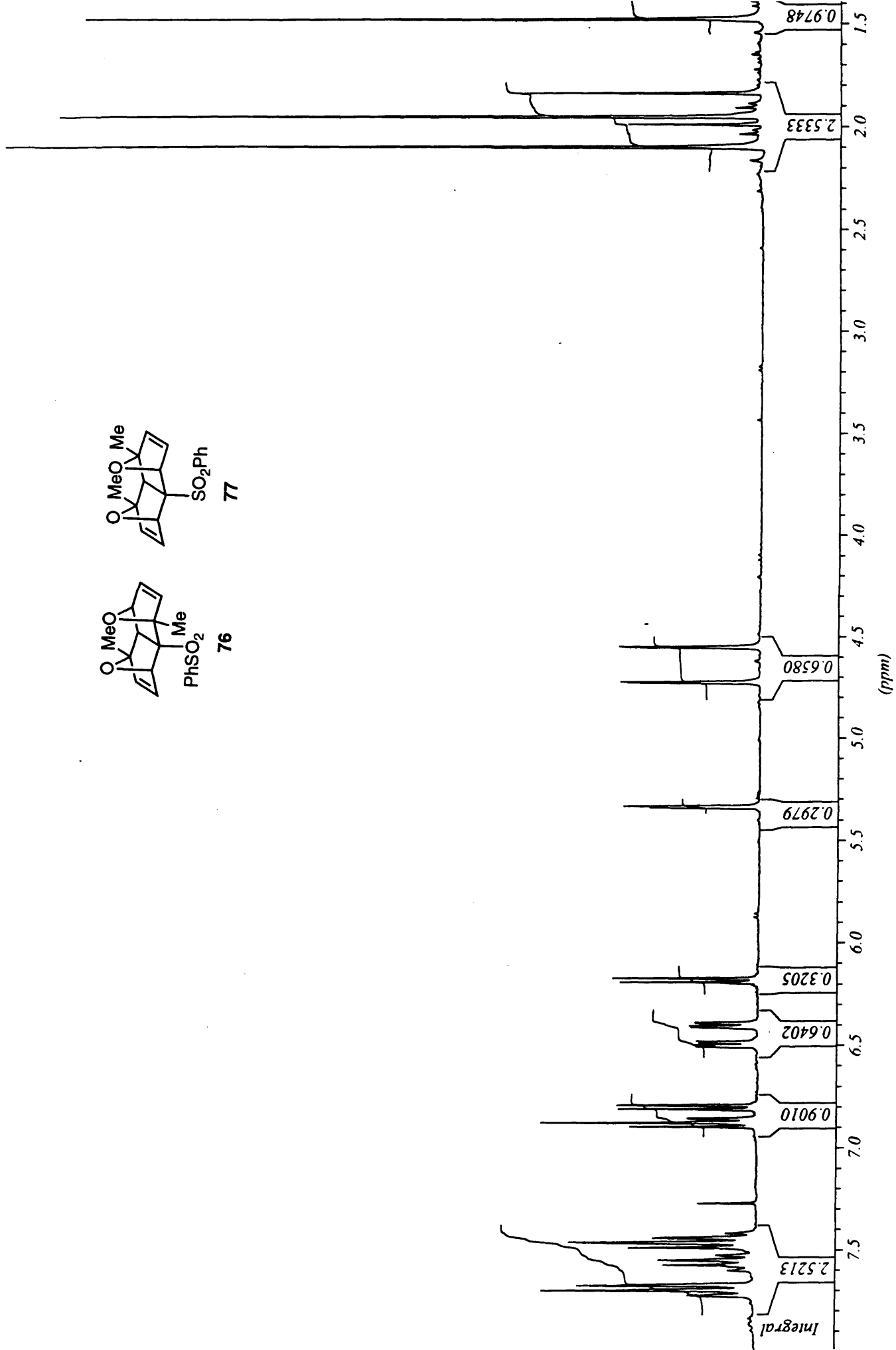


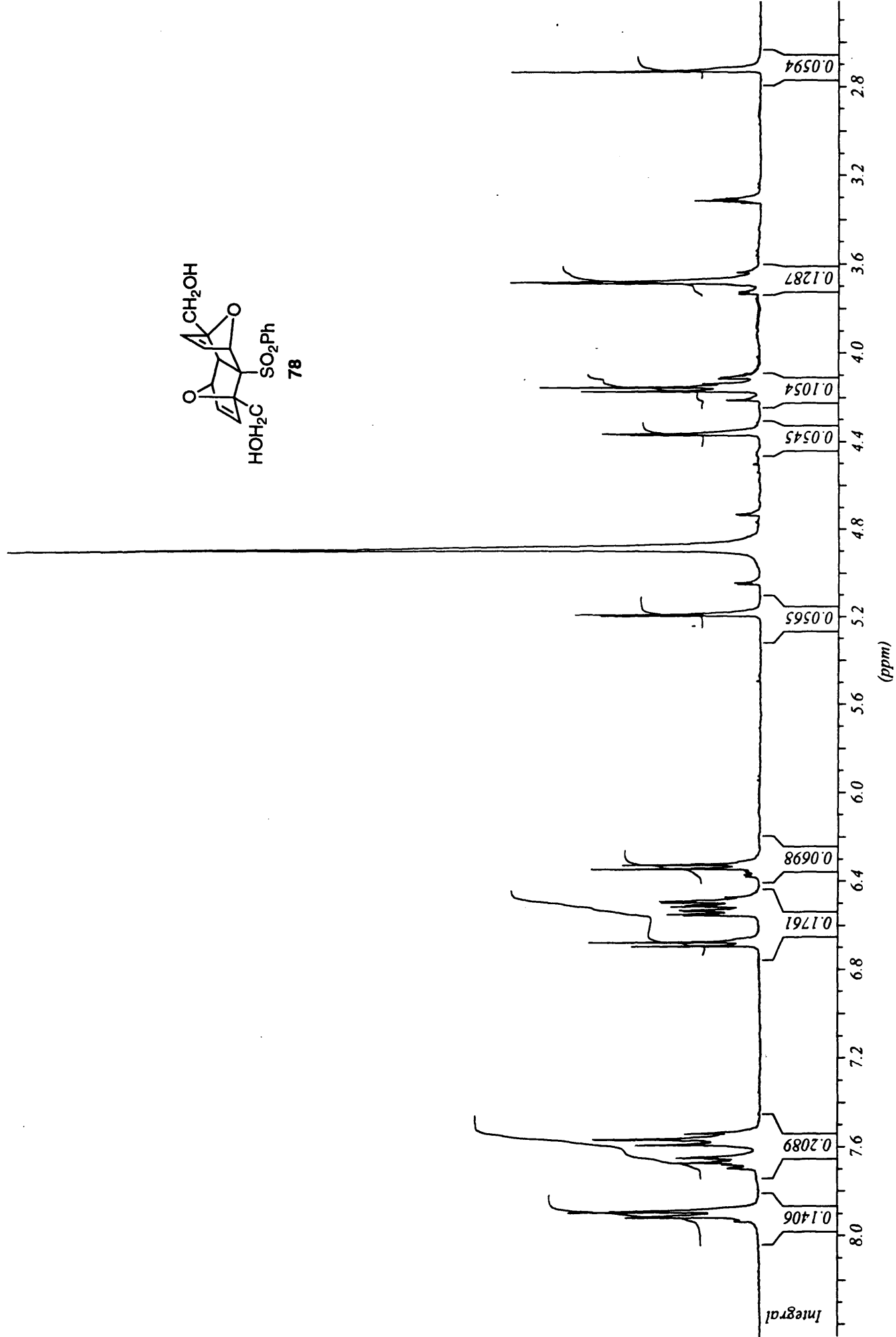
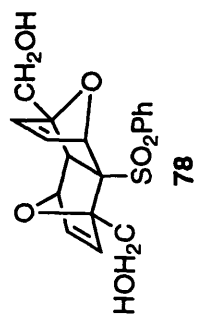


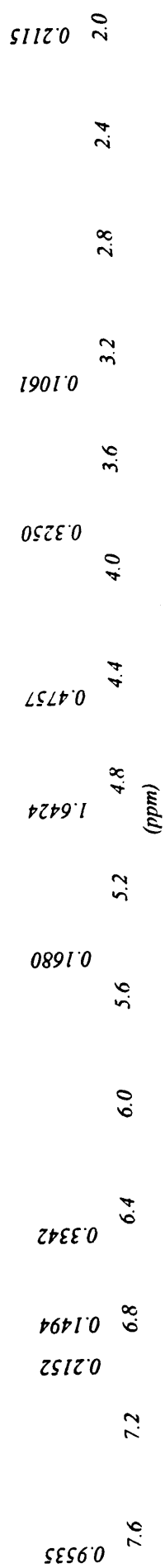
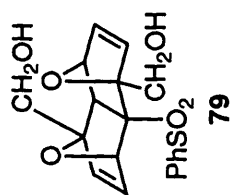


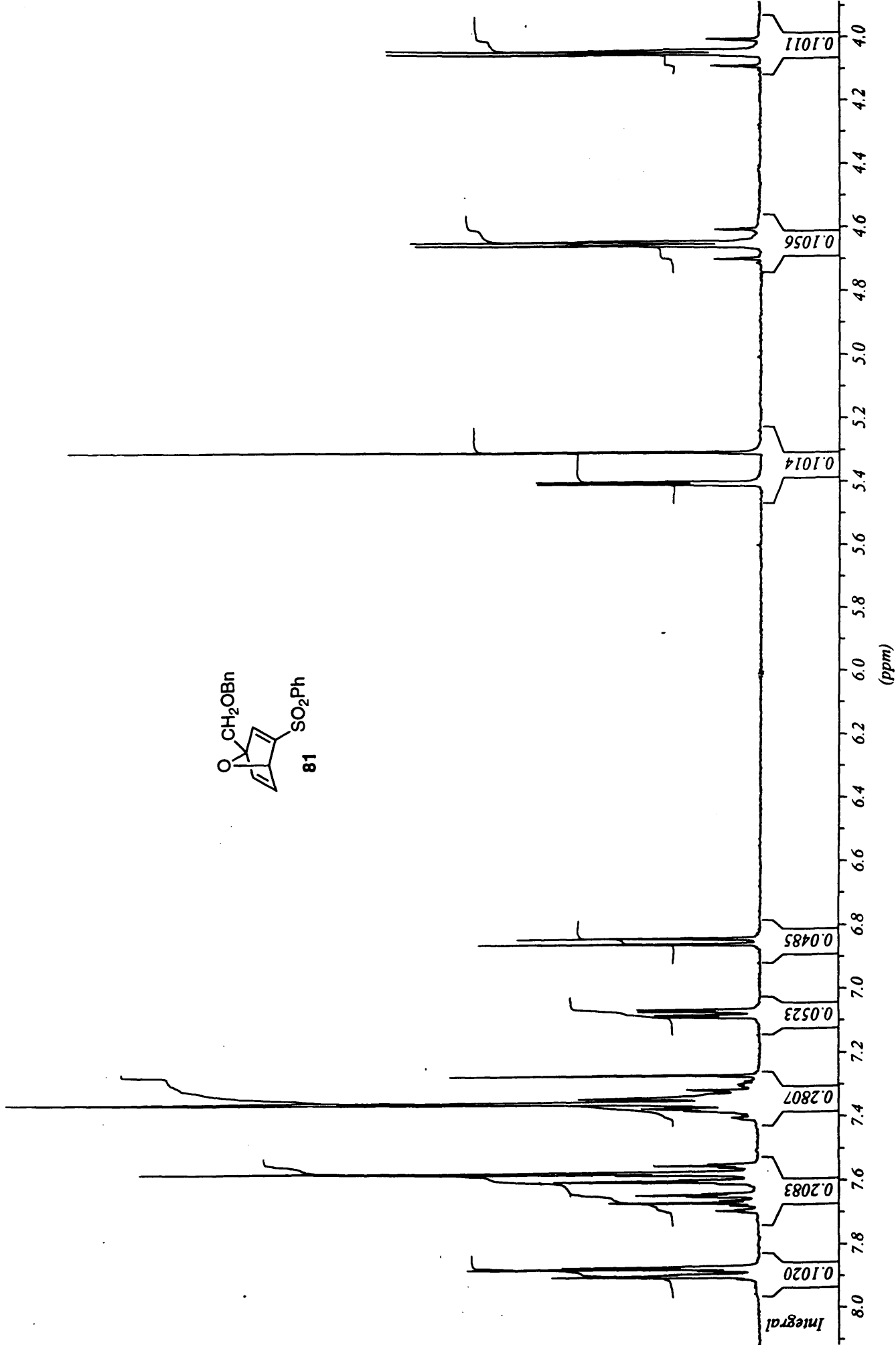


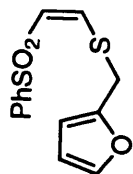




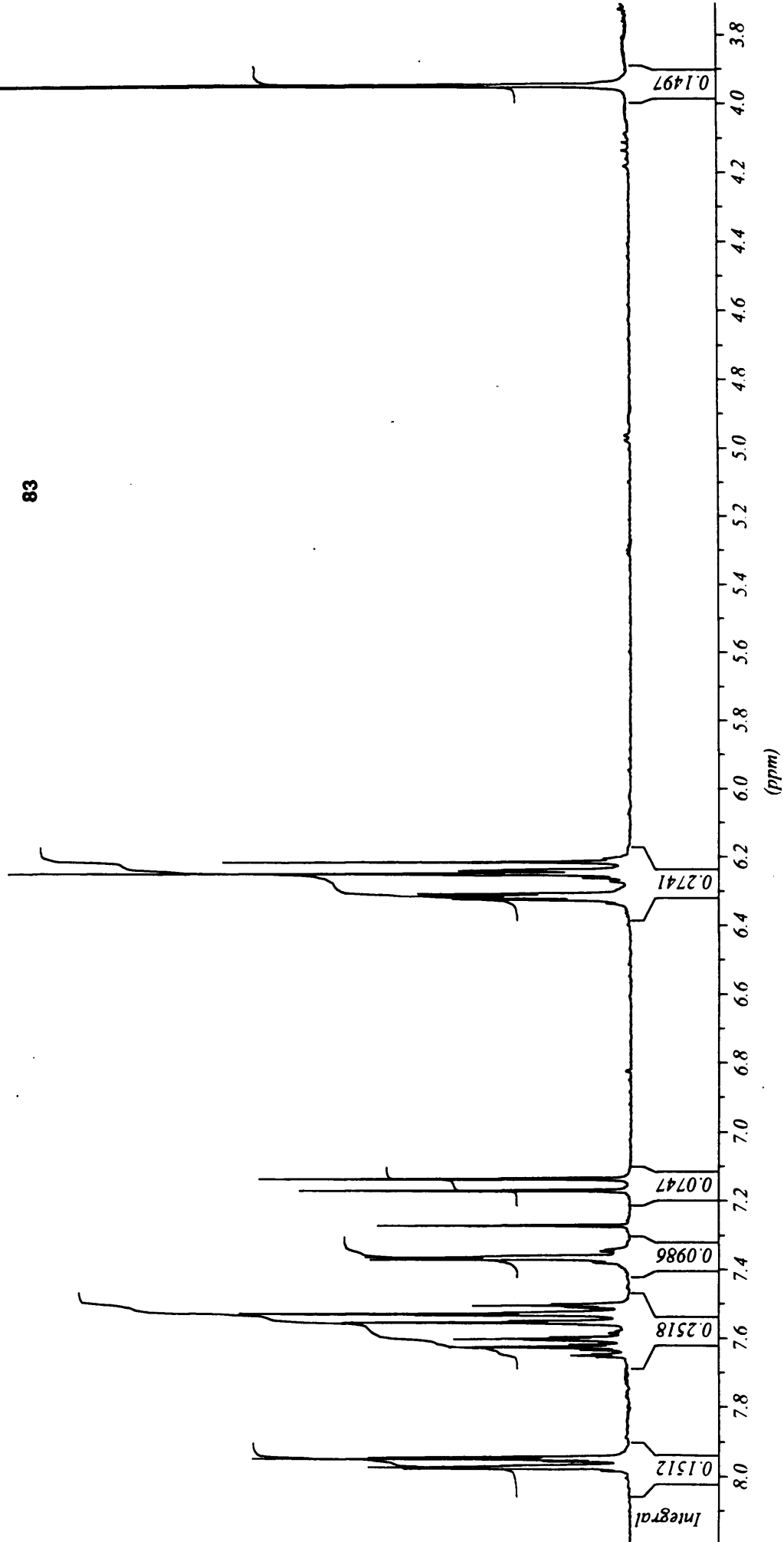


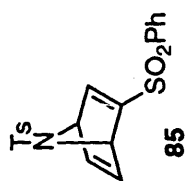




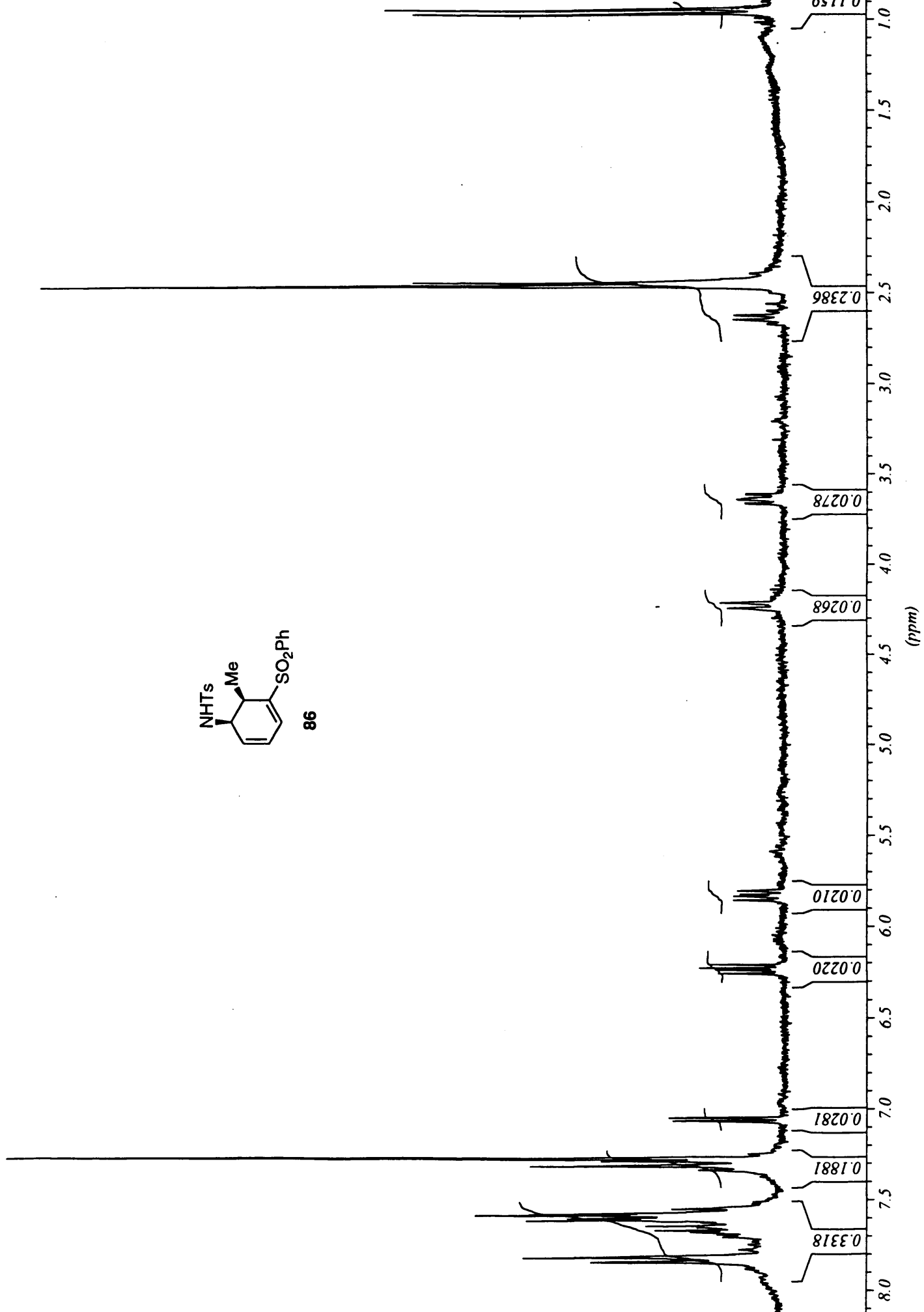
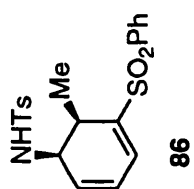


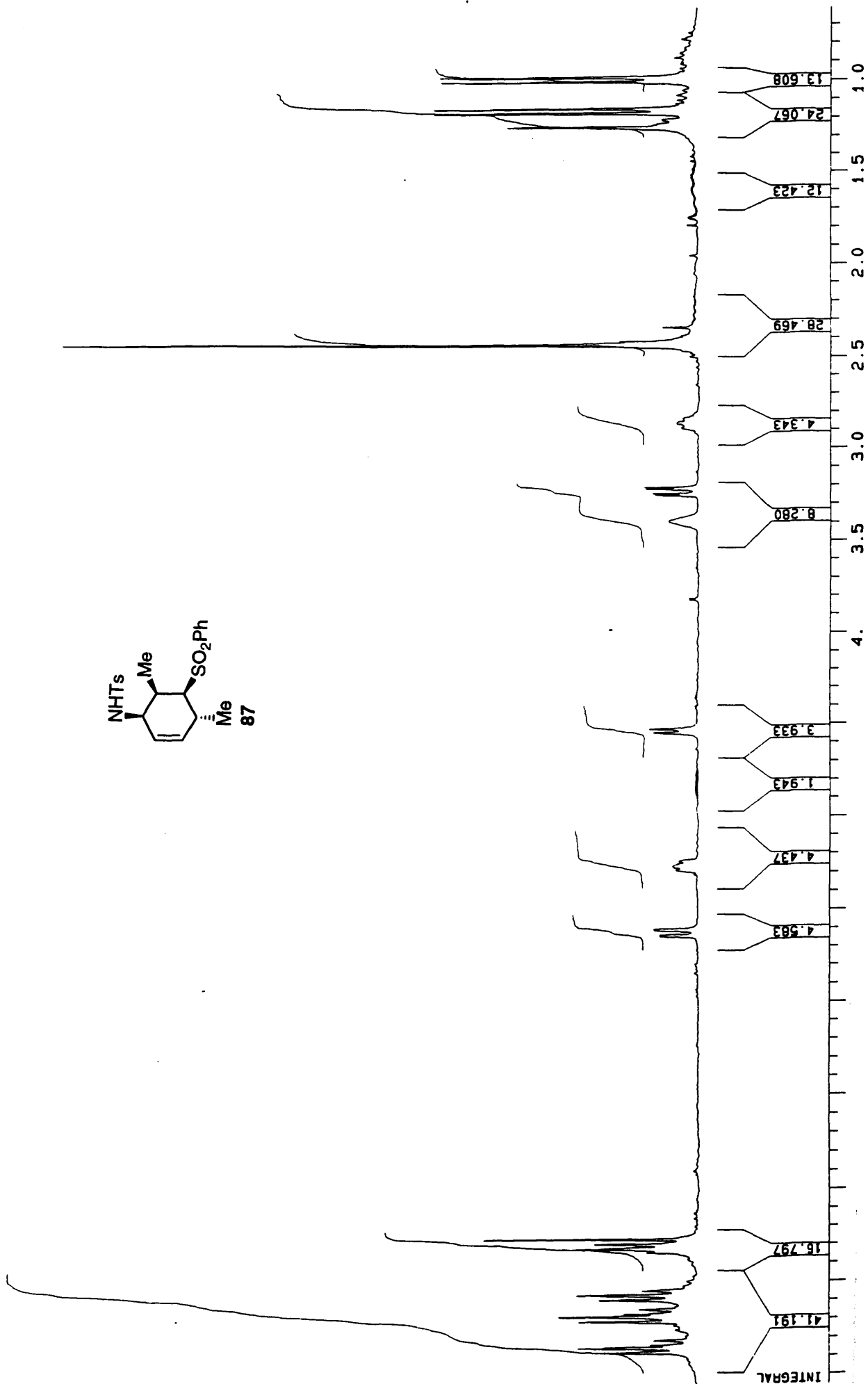
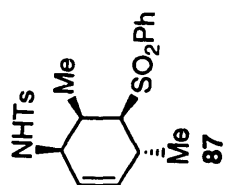
83

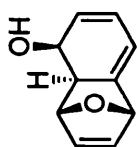
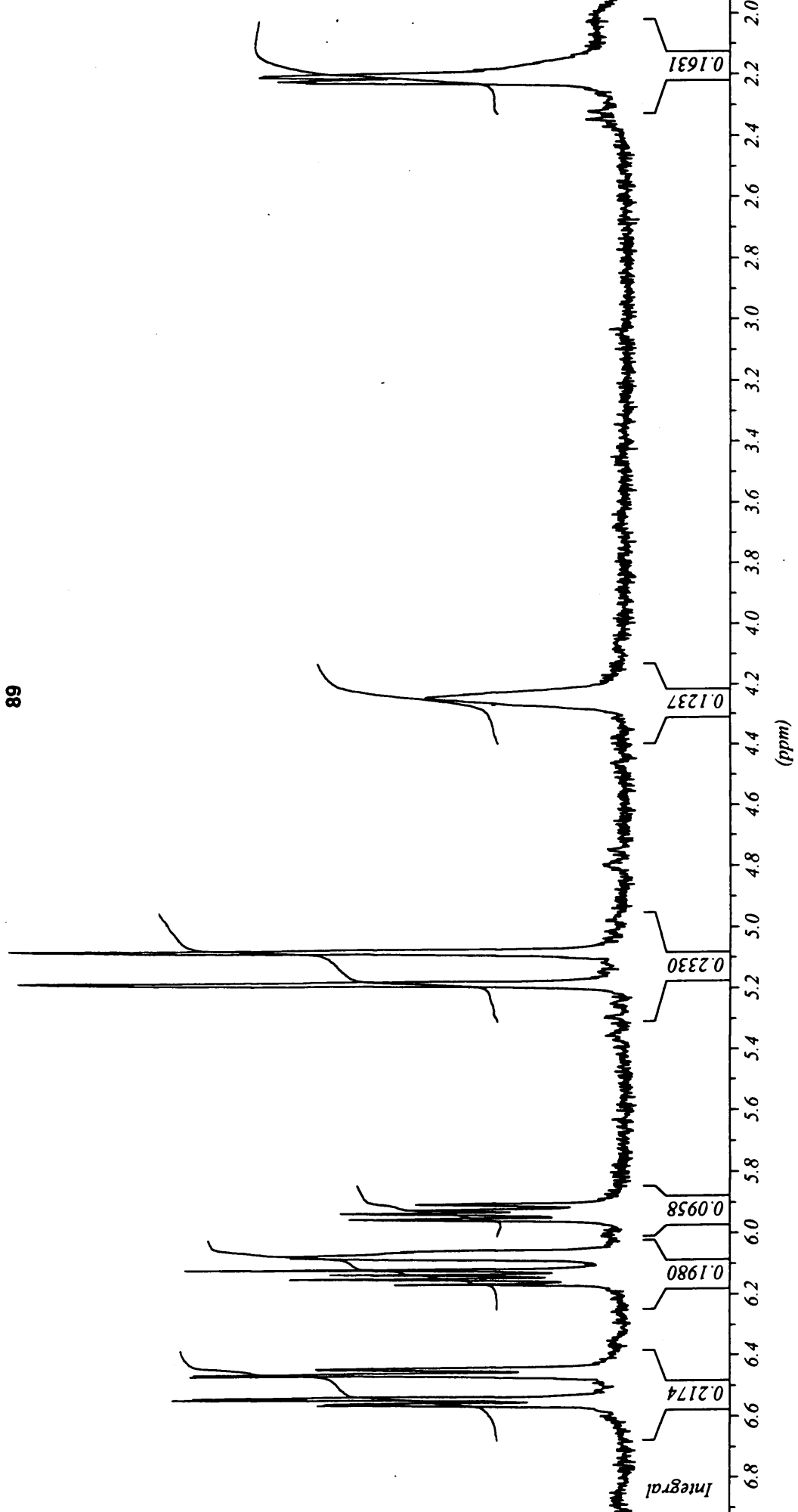




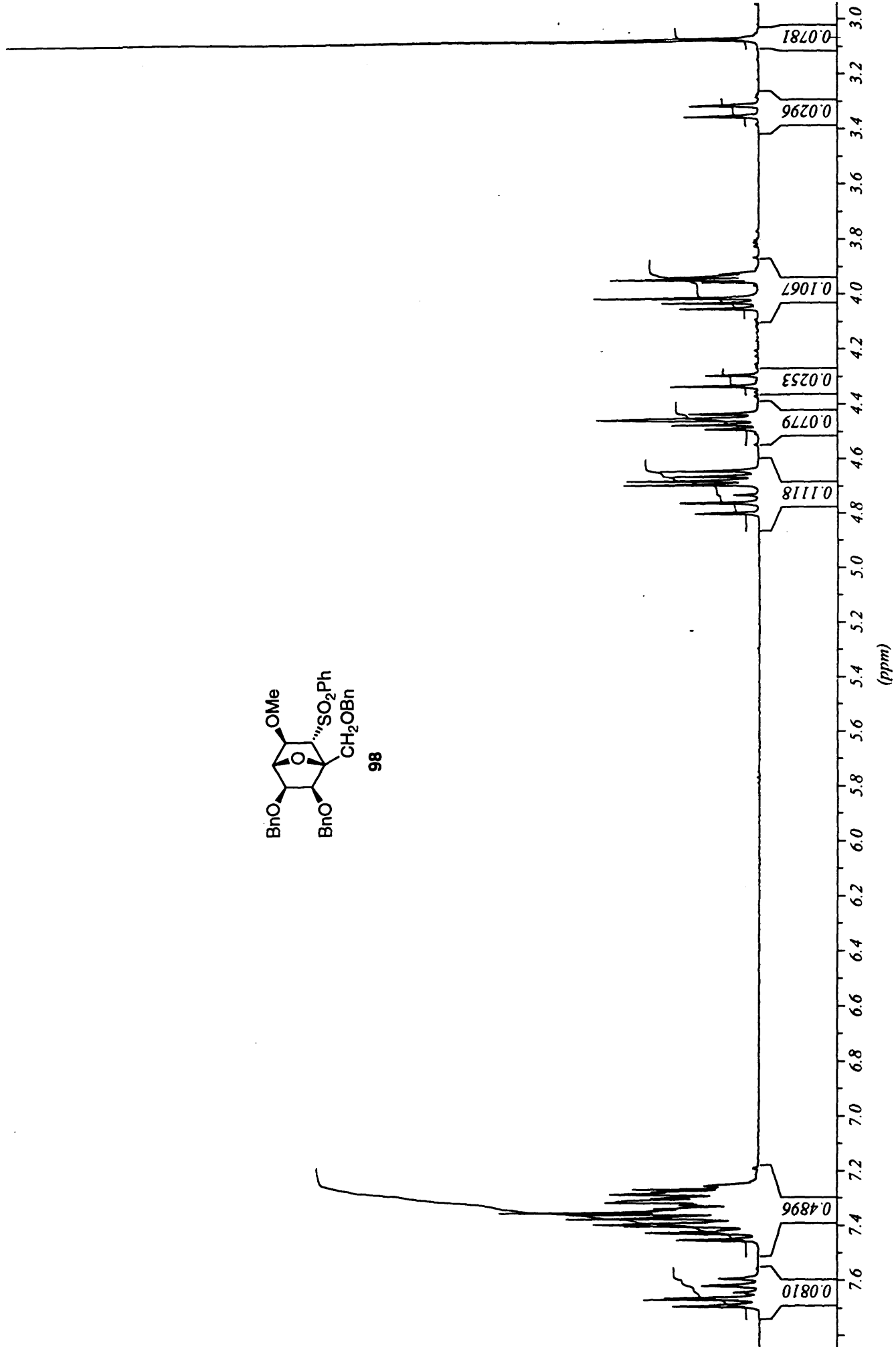
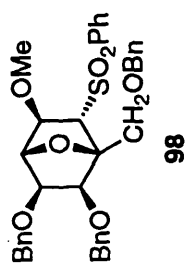
| Integral | 7.6 | 7.2 | 6.8 | 6.4 | 6.0 | 5.6 | 5.2 | 4.8 | 4.4 | 4.0 | 3.6 | 3.2 | 2.8 |
|----------|--------|--------|-----|-----|-----|-----|--------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 0.3747 | 0.2144 | 0.1087 | | | | | 0.0687 | 0.0492 | | | | | |

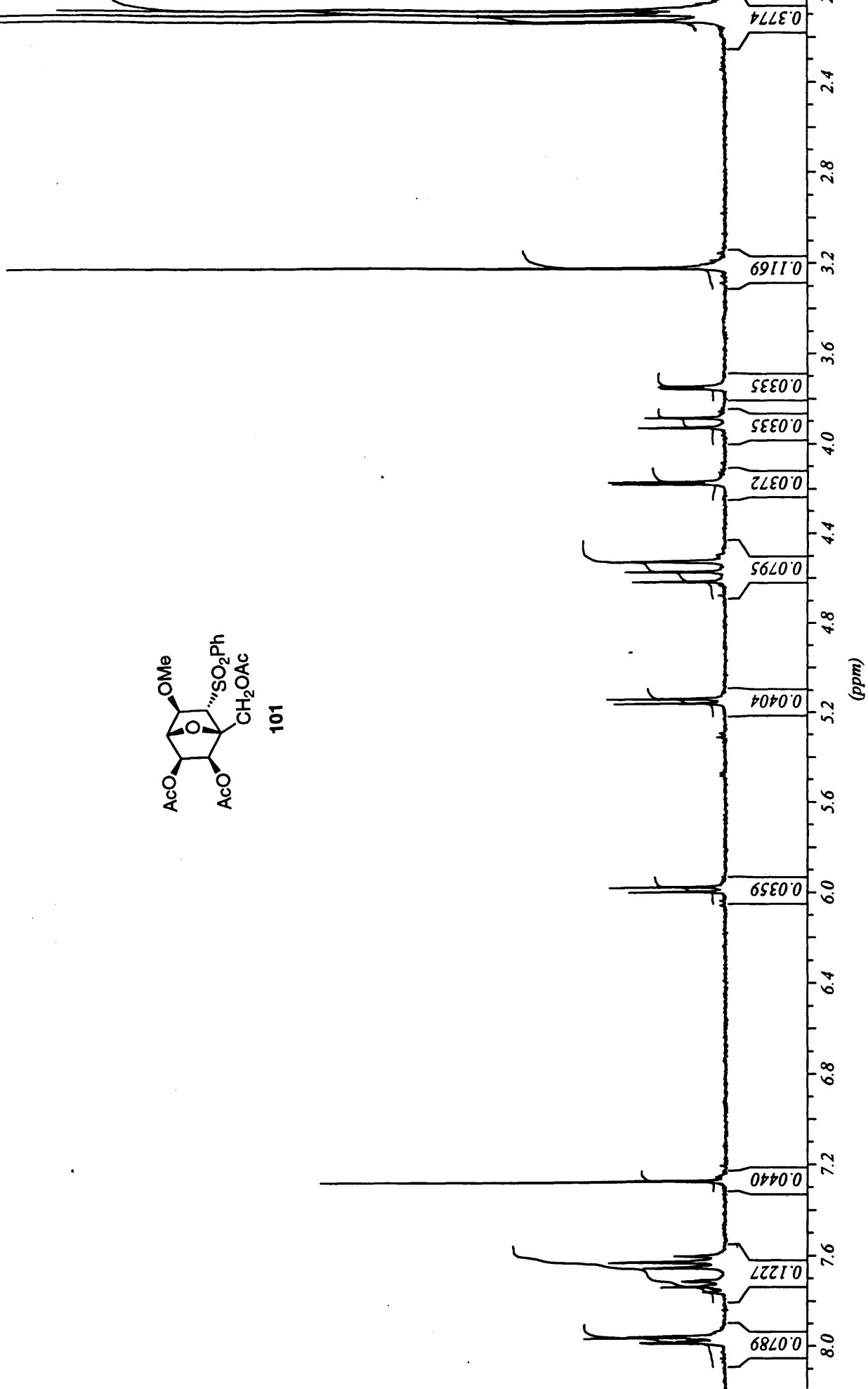
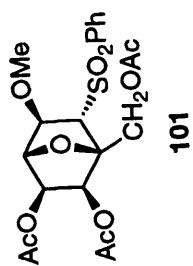


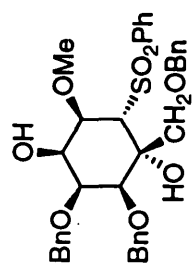




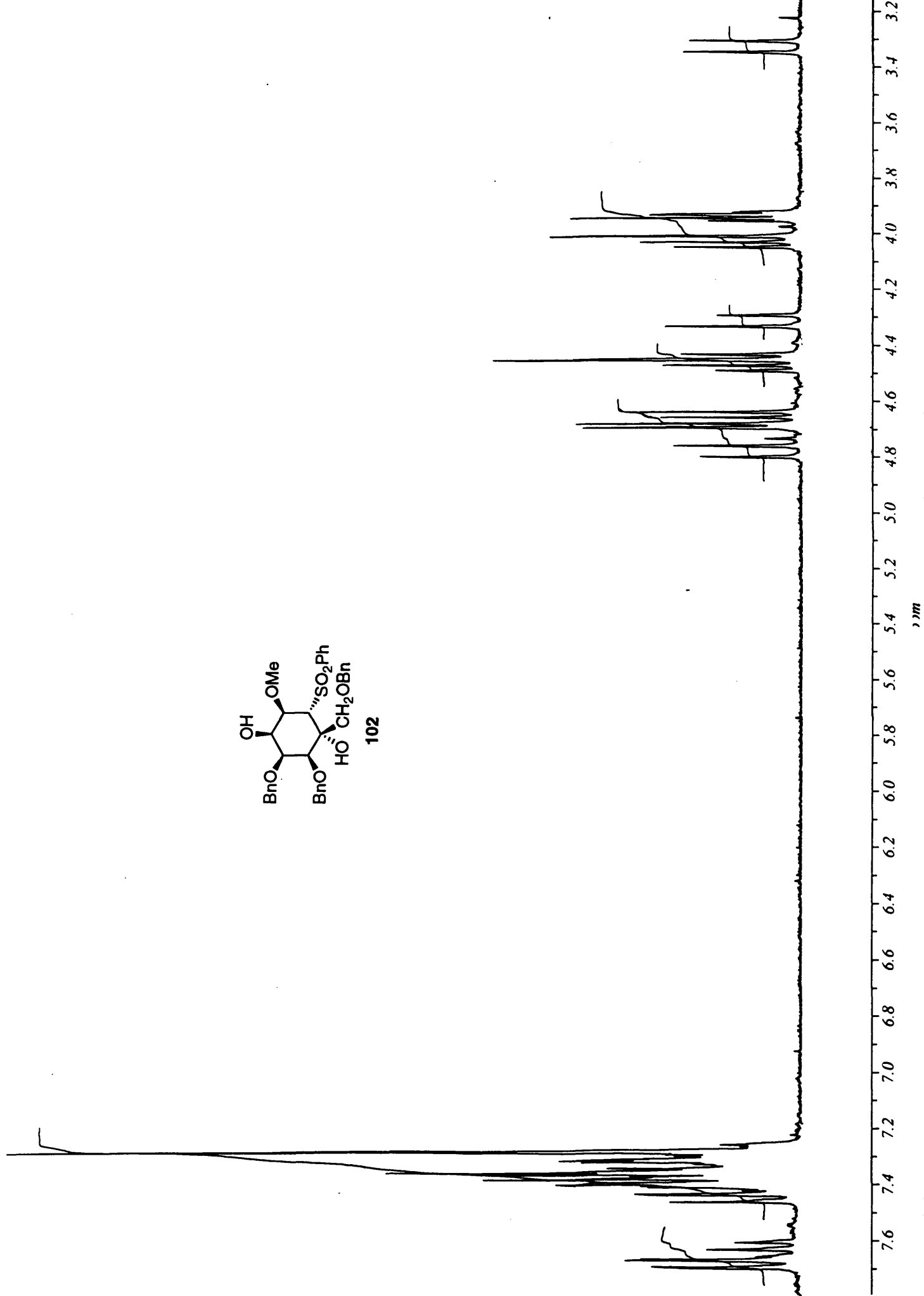
89

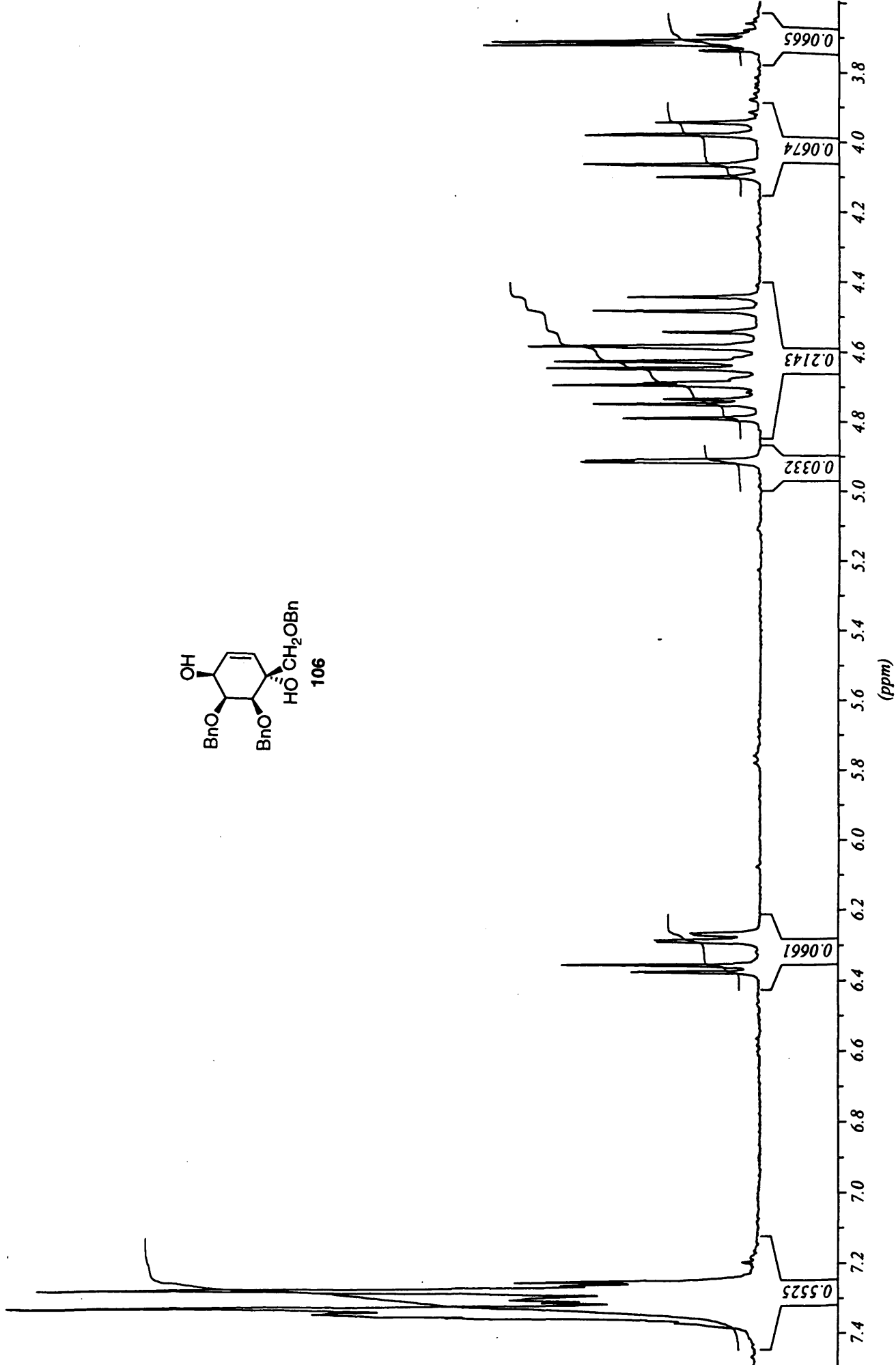
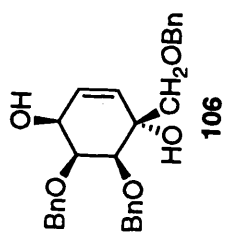


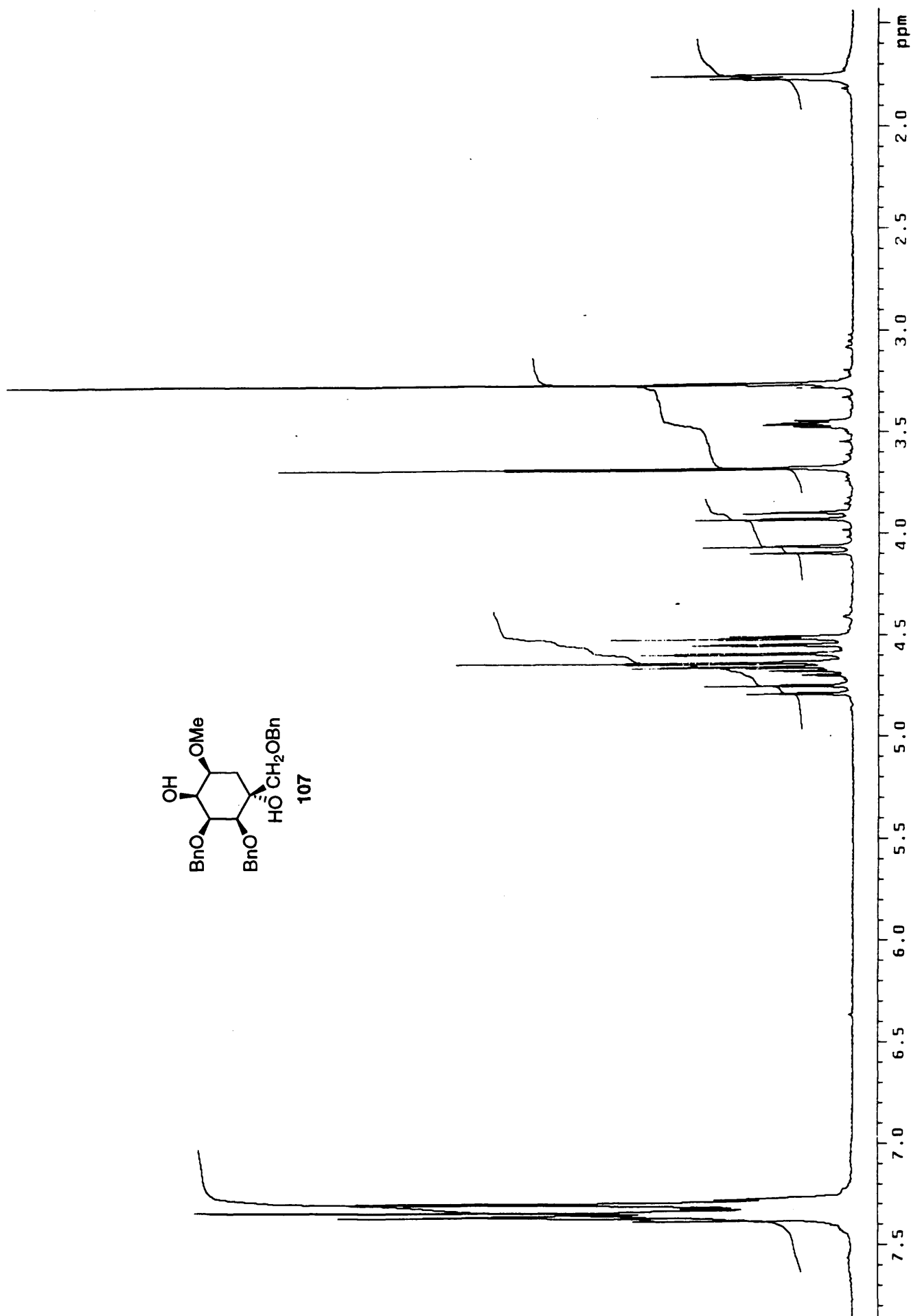
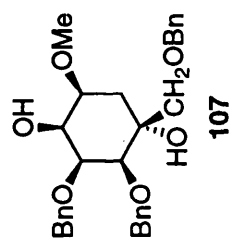


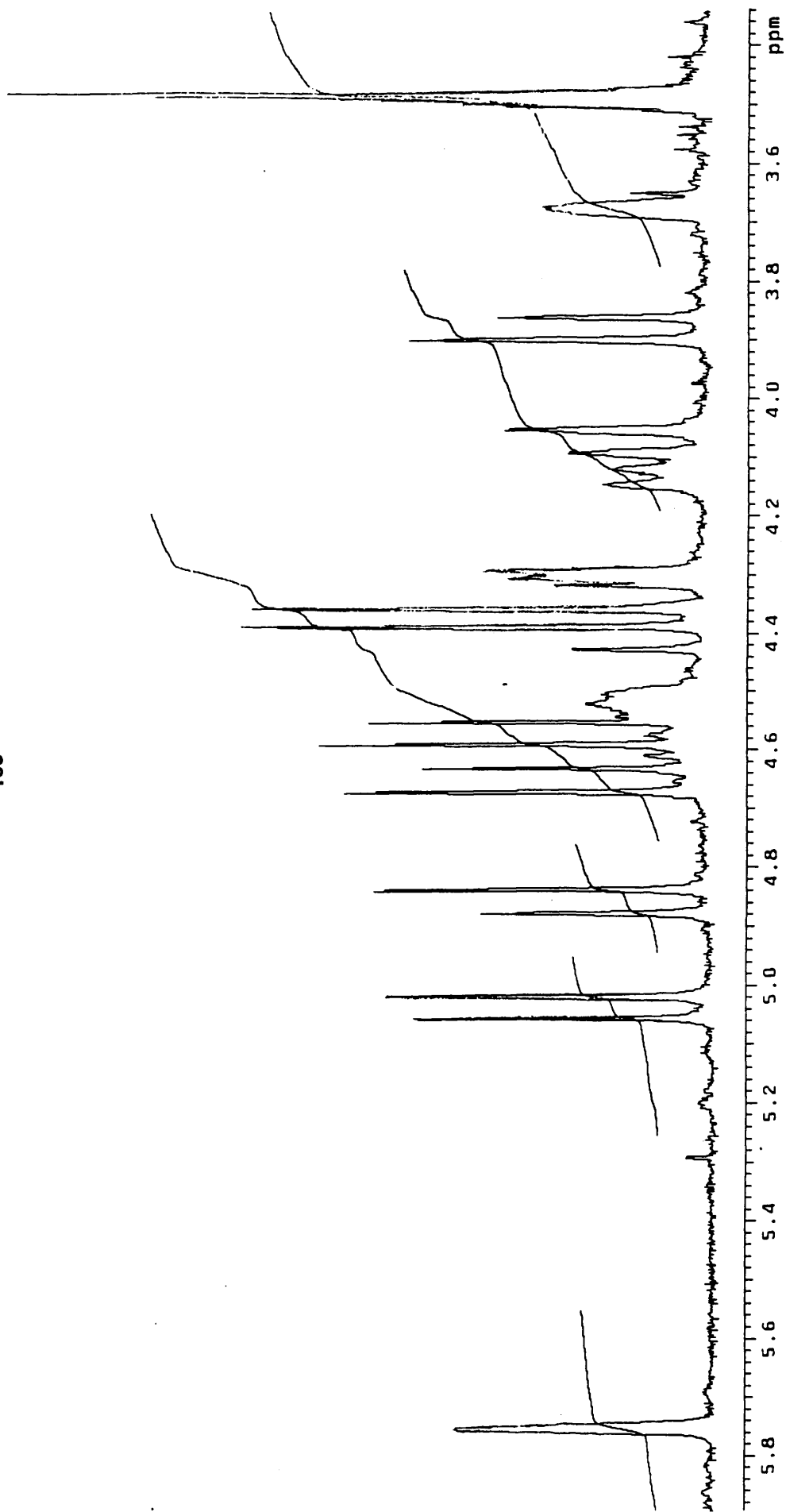
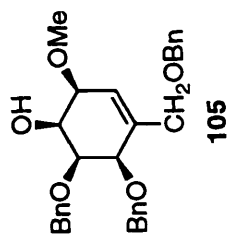


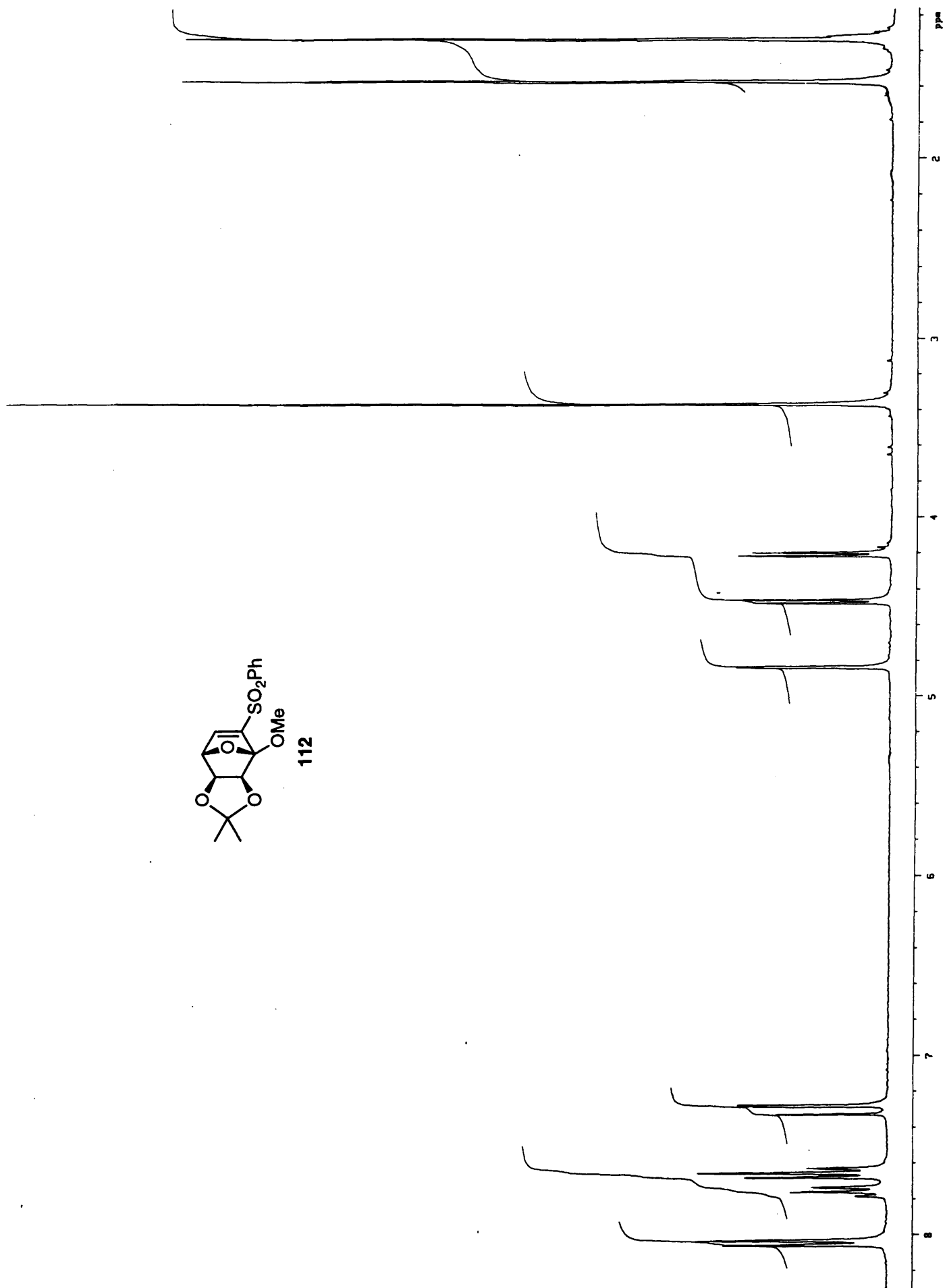
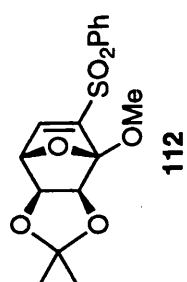
102

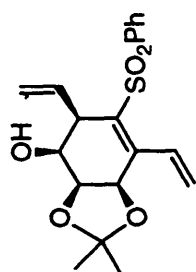




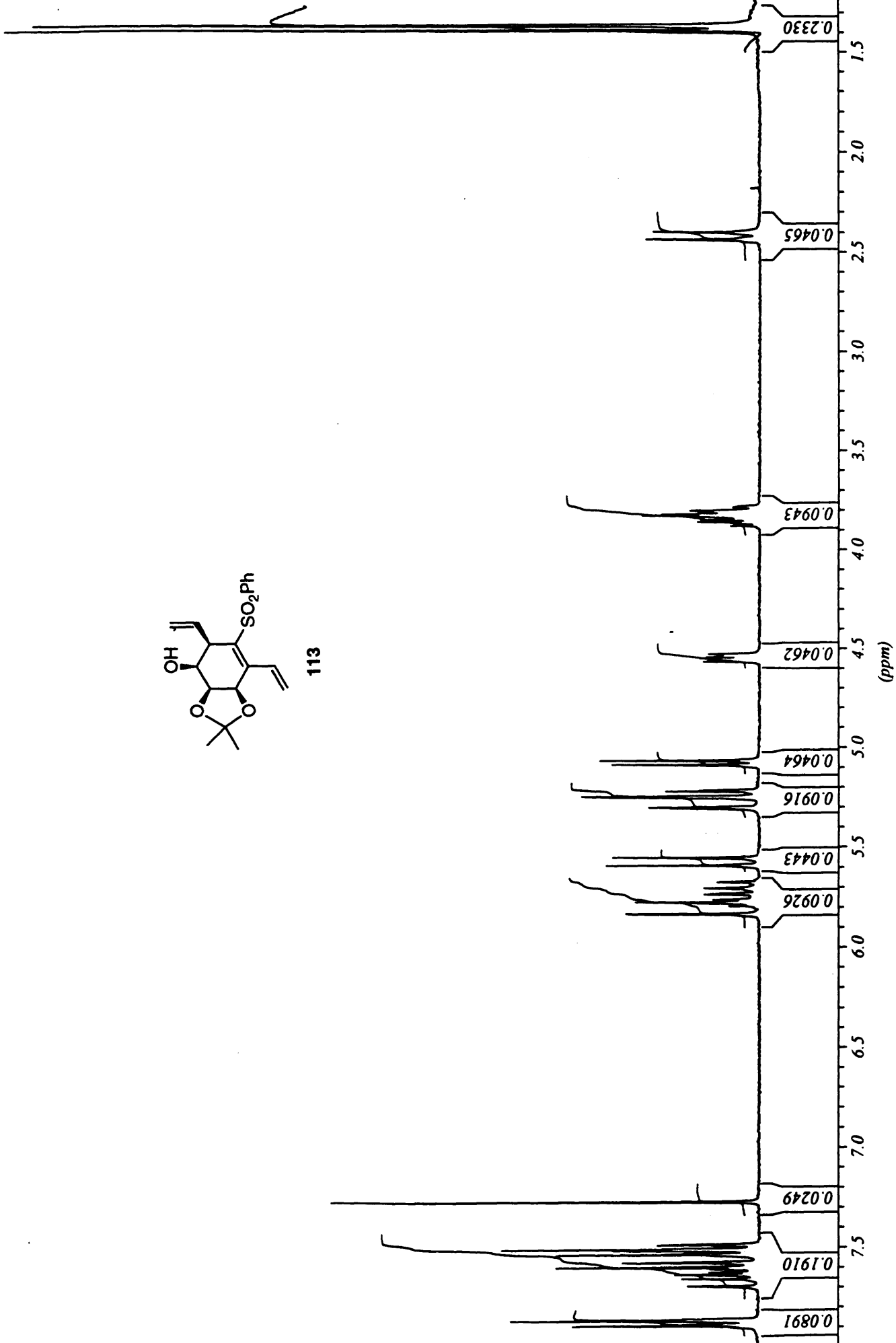


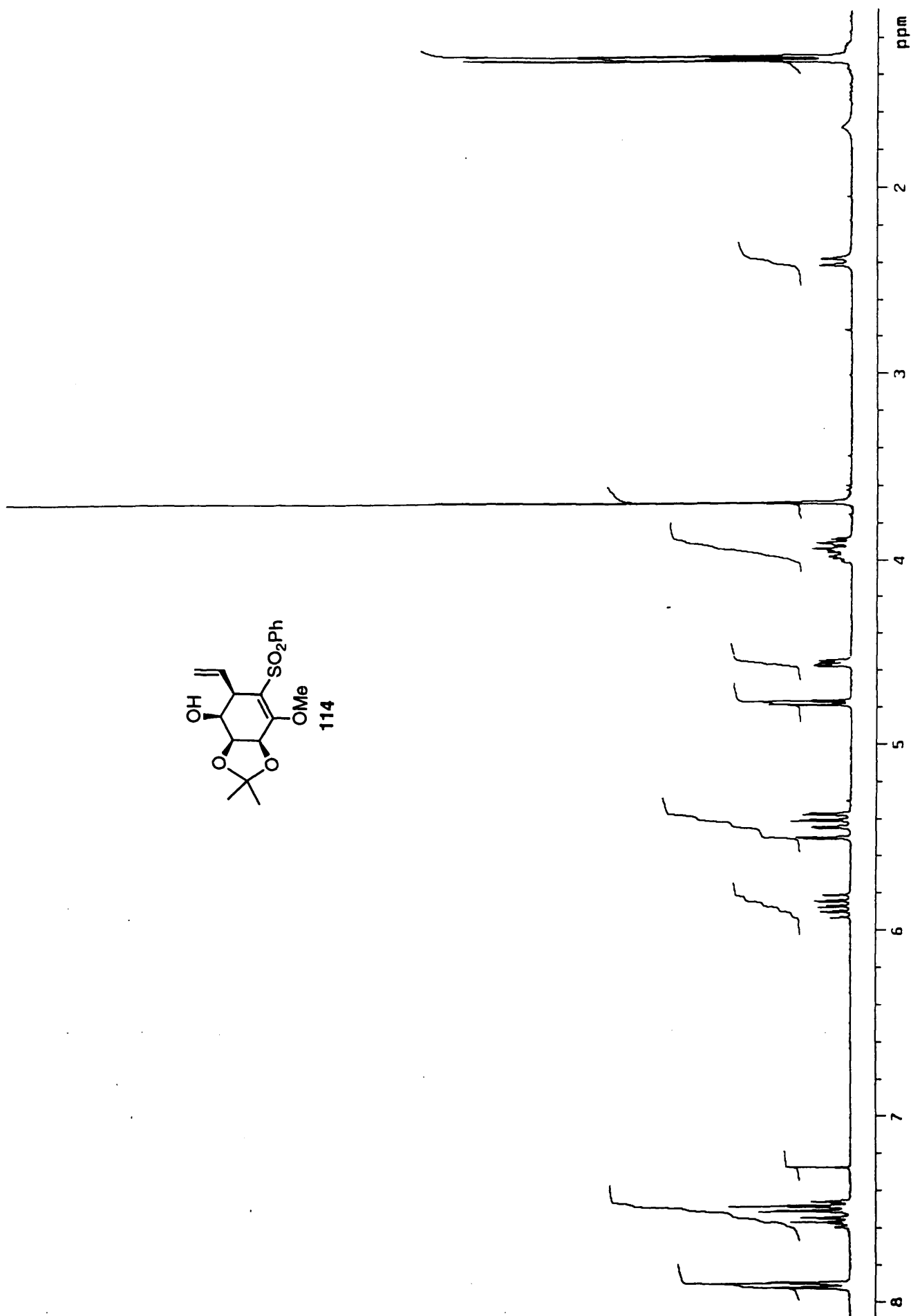
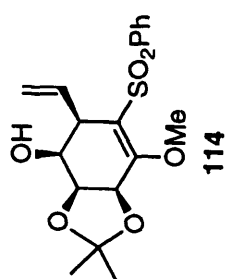


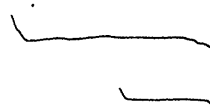
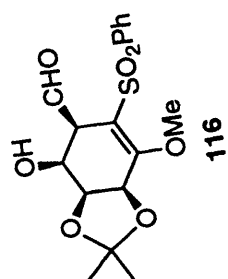


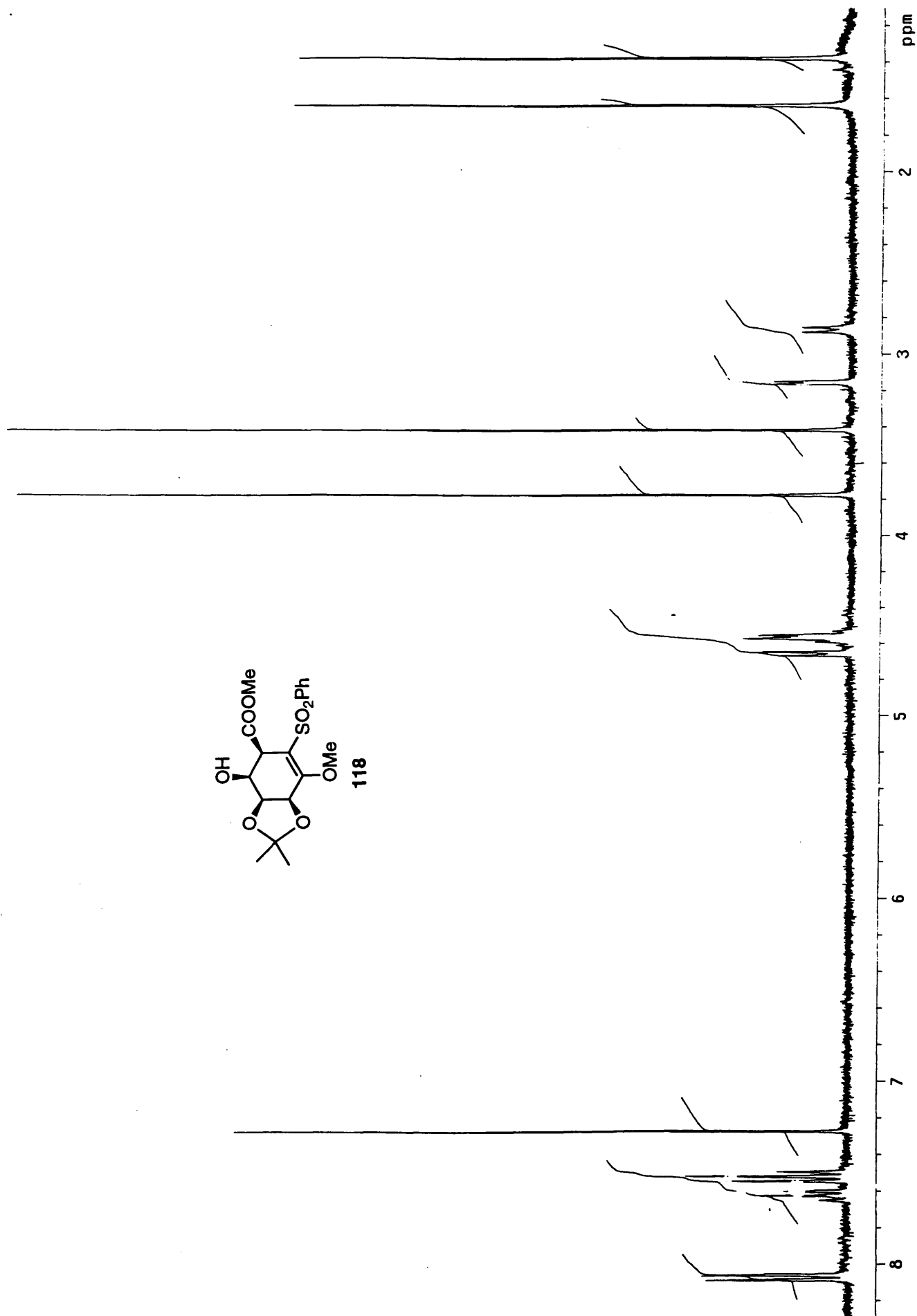
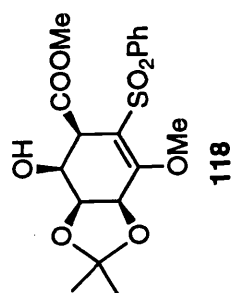


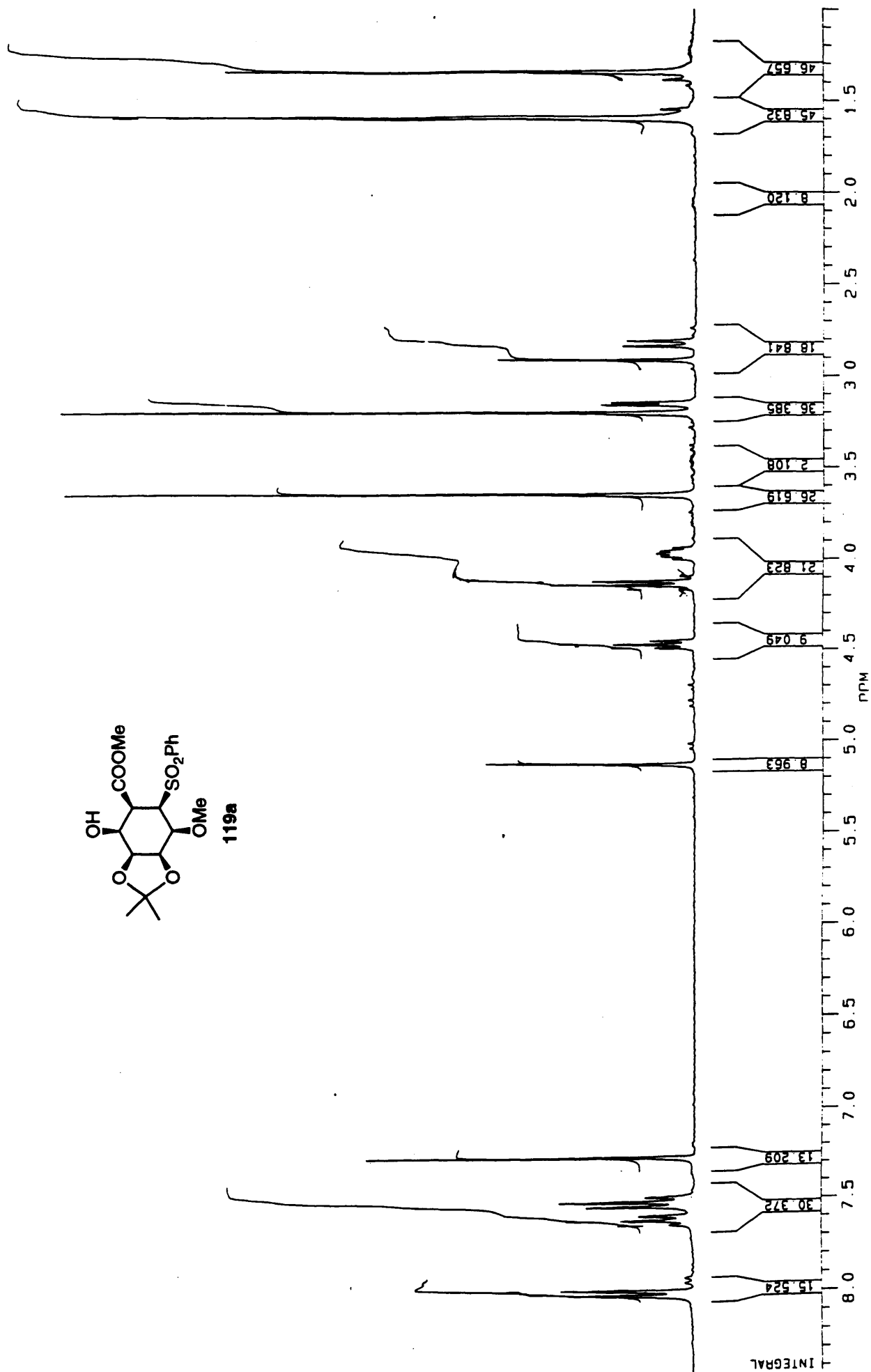
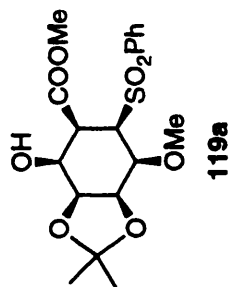
113

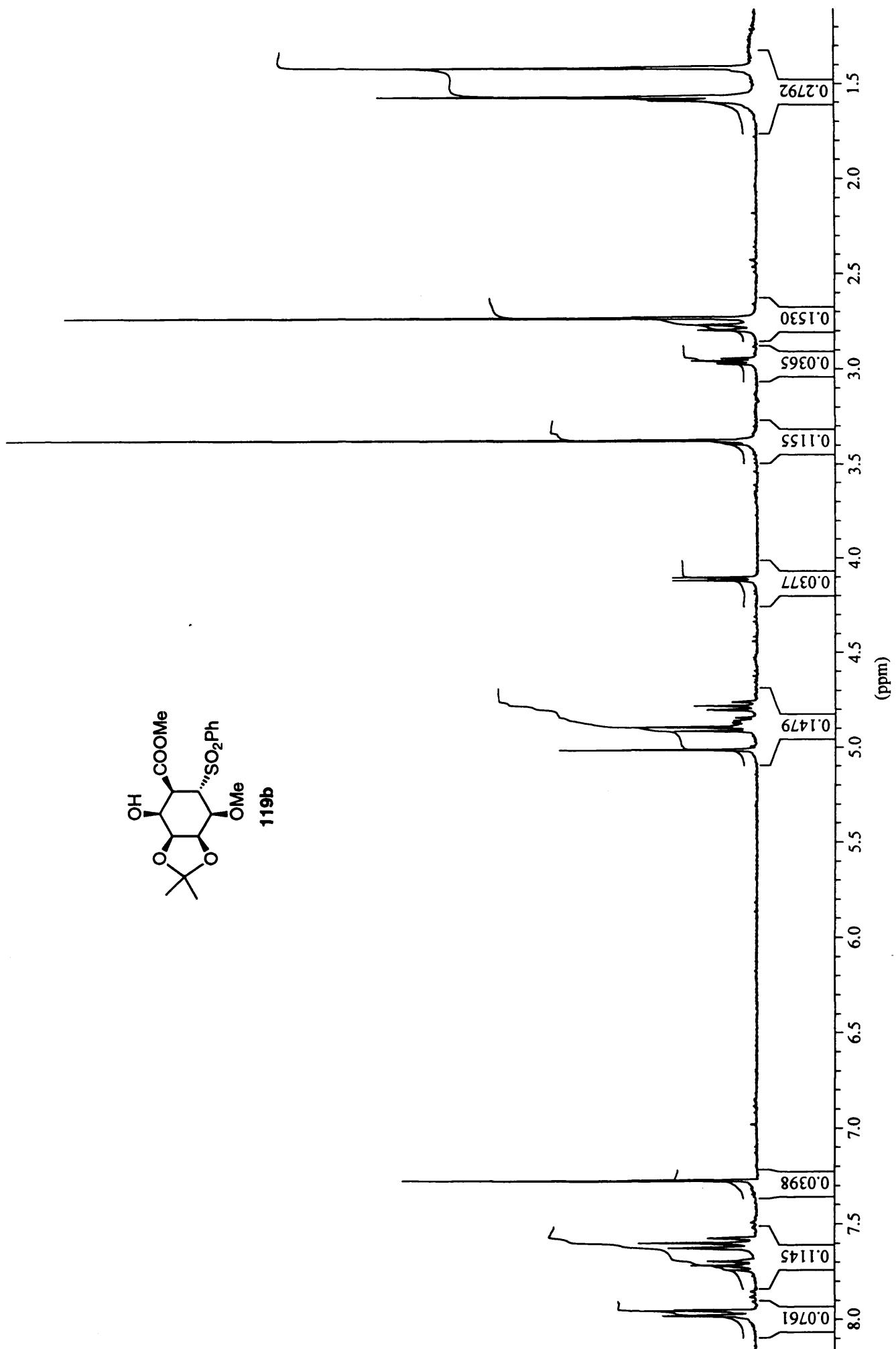
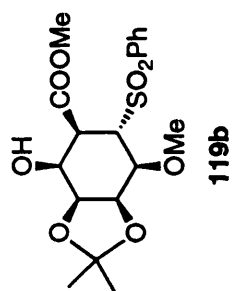


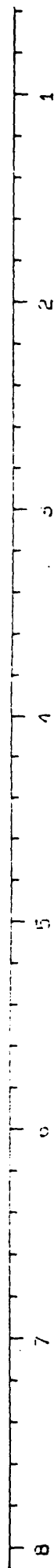
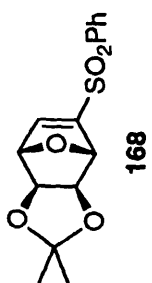


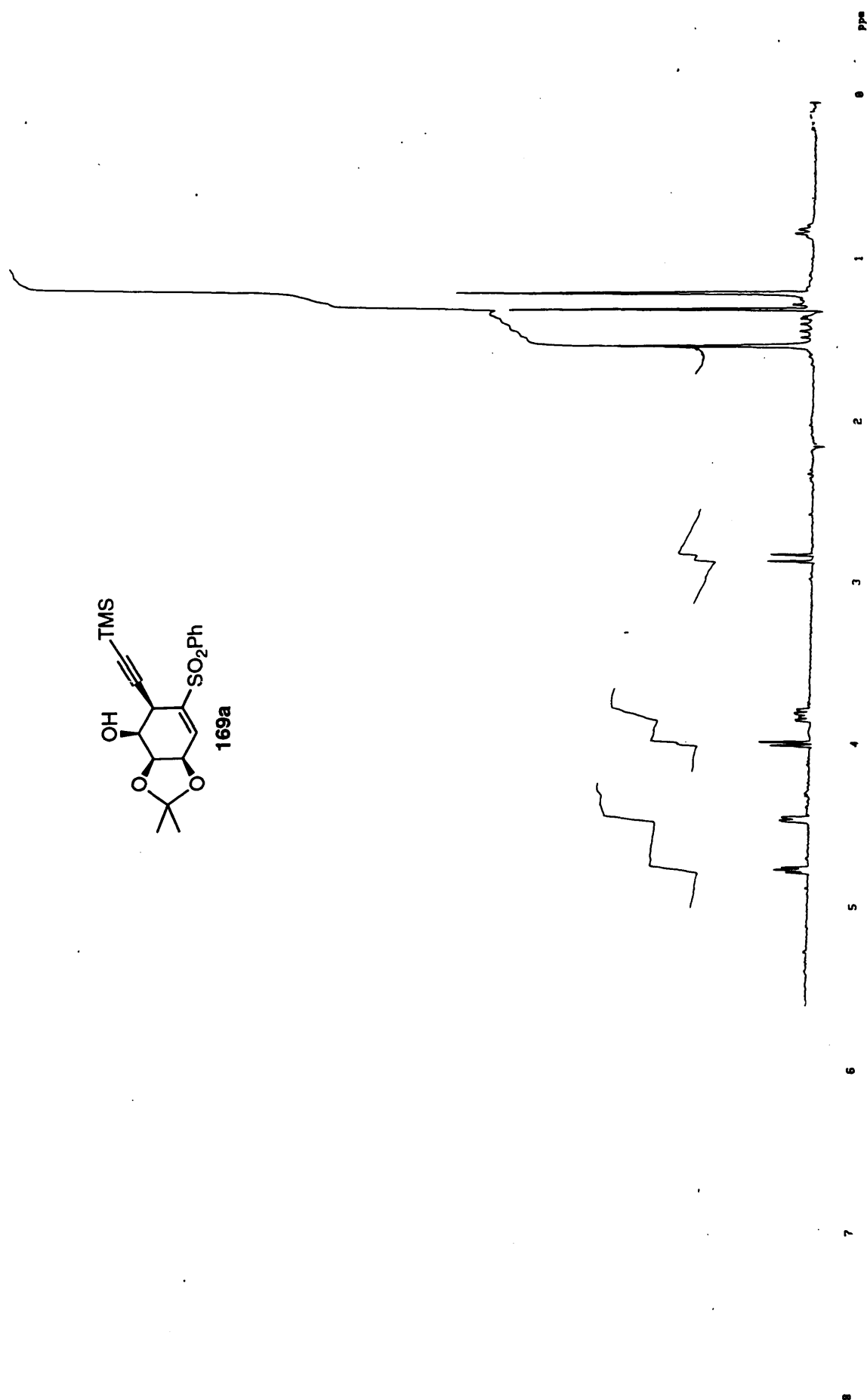
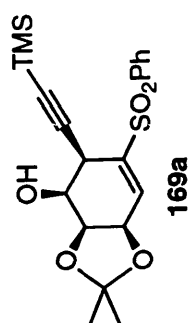


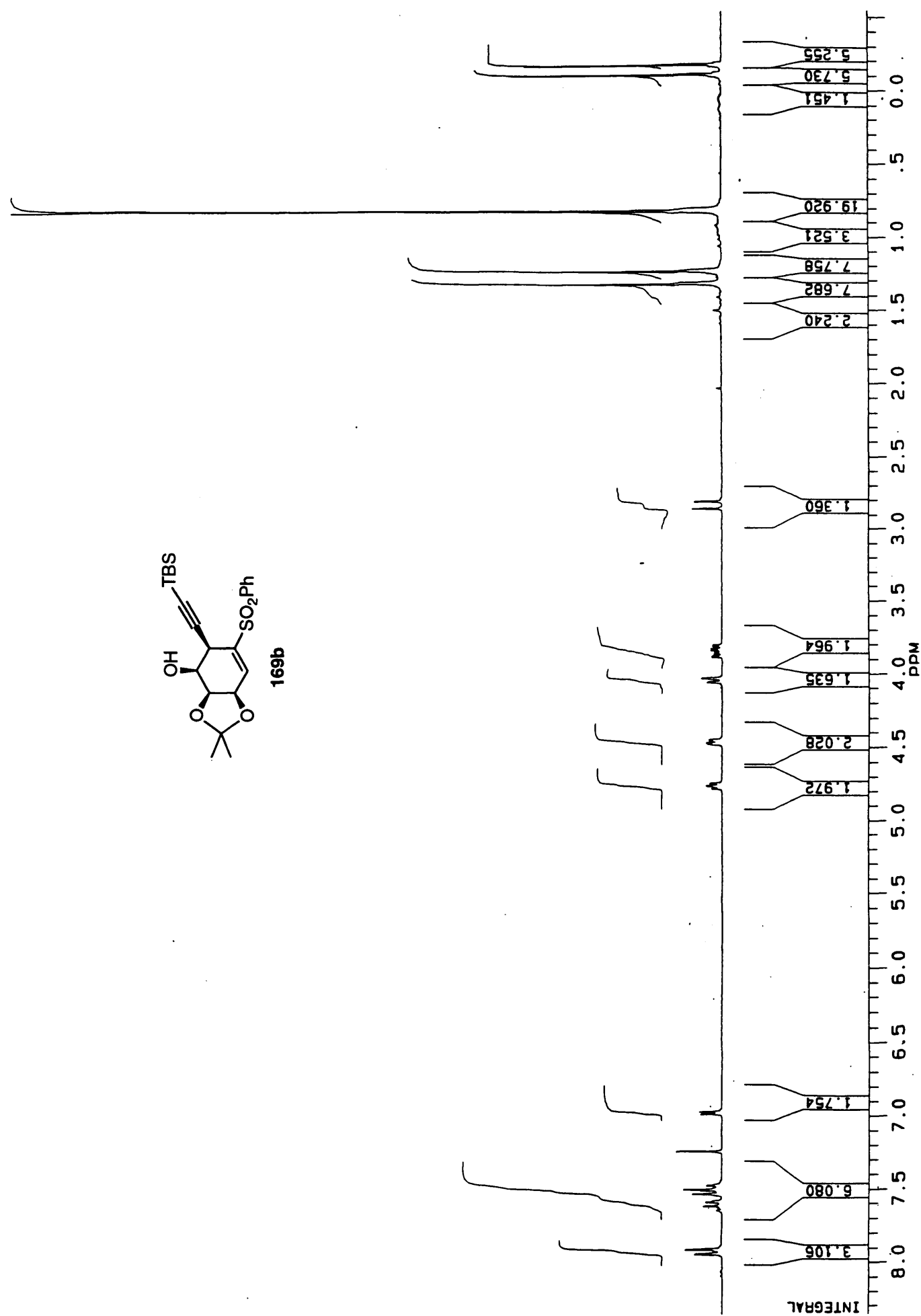
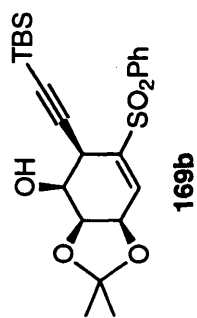


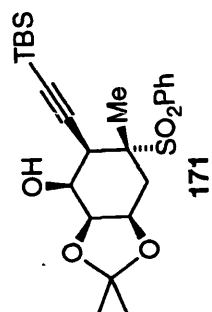




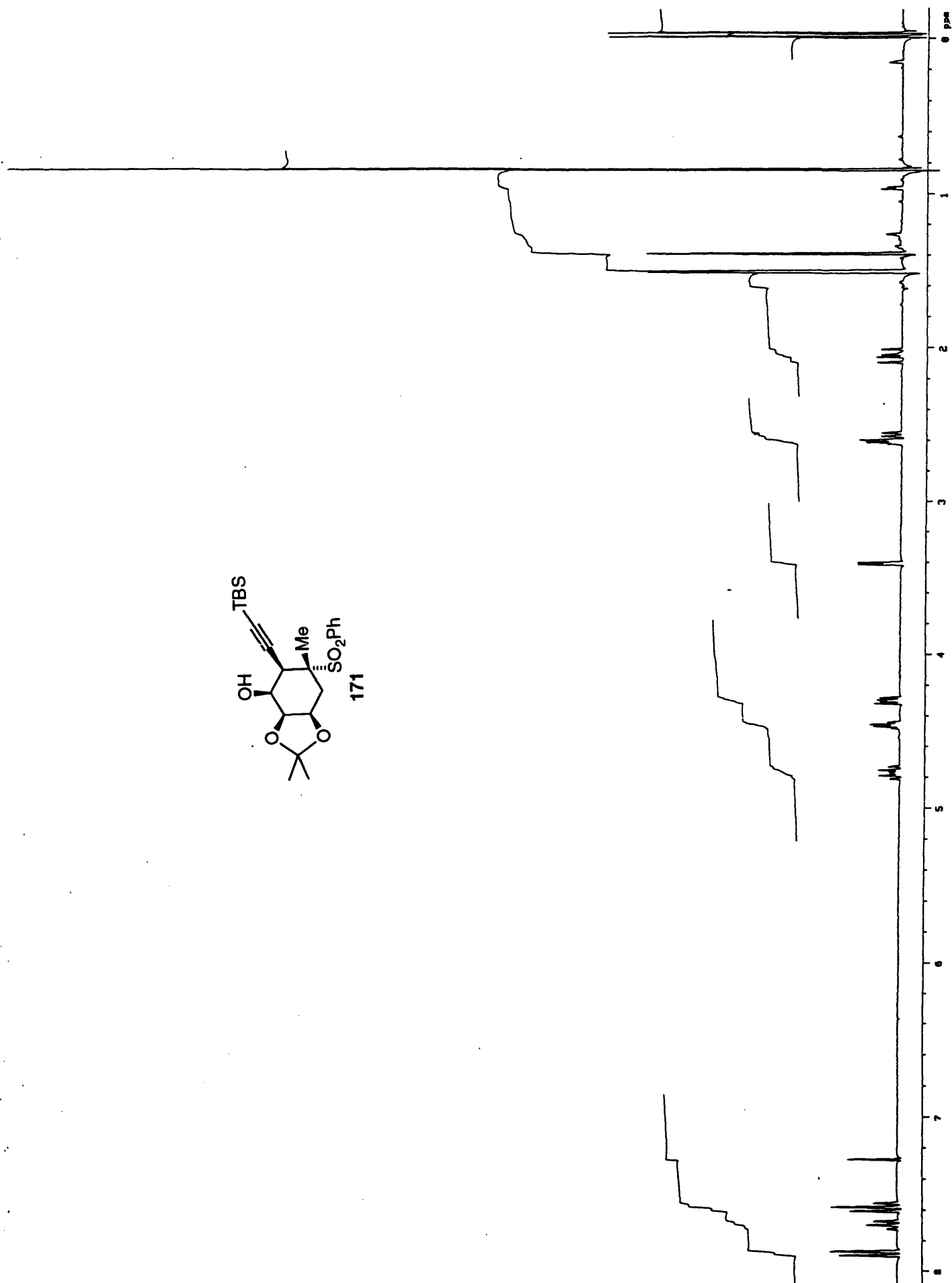


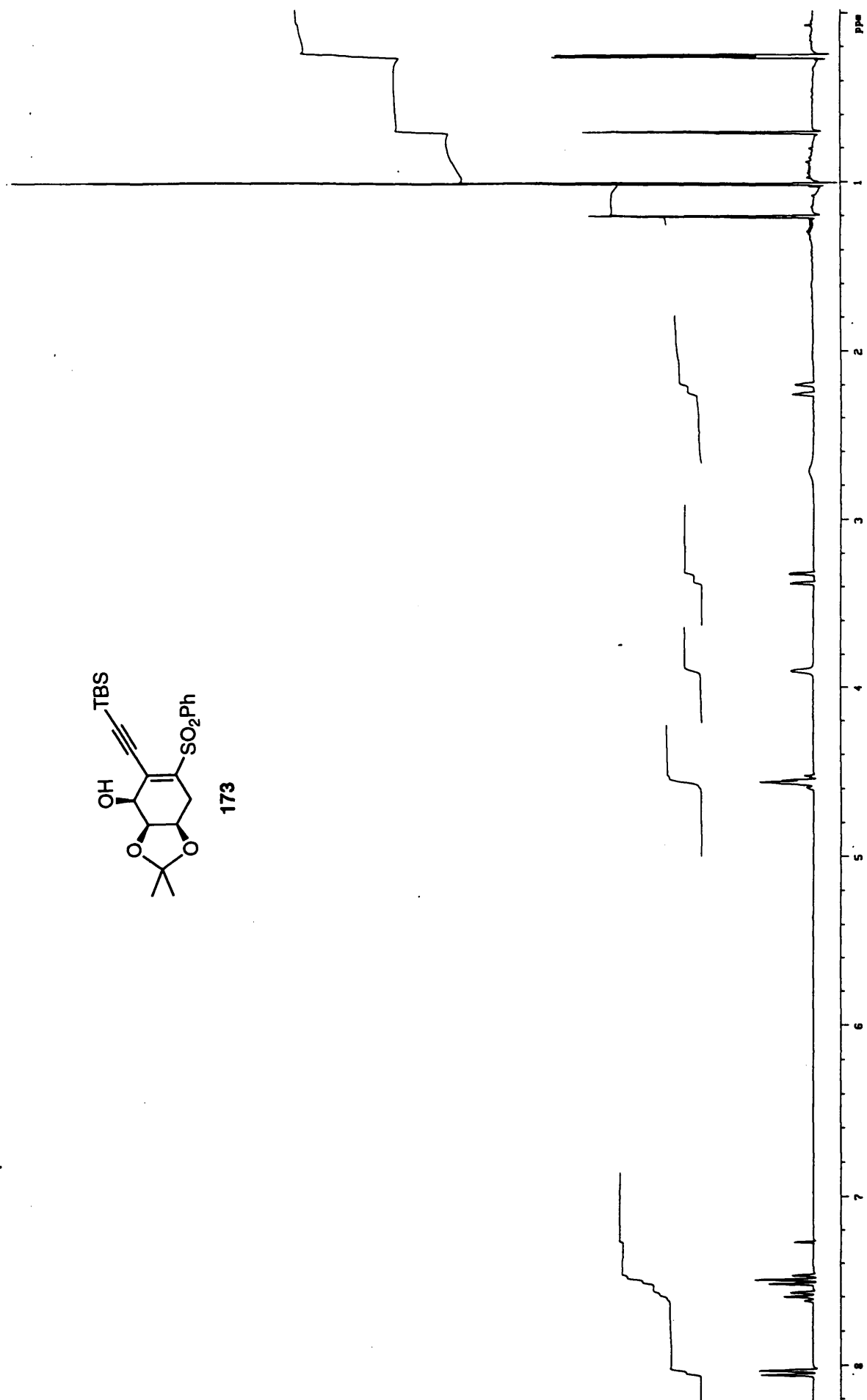
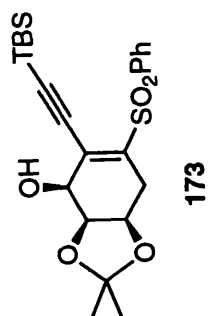


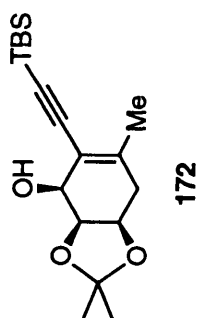




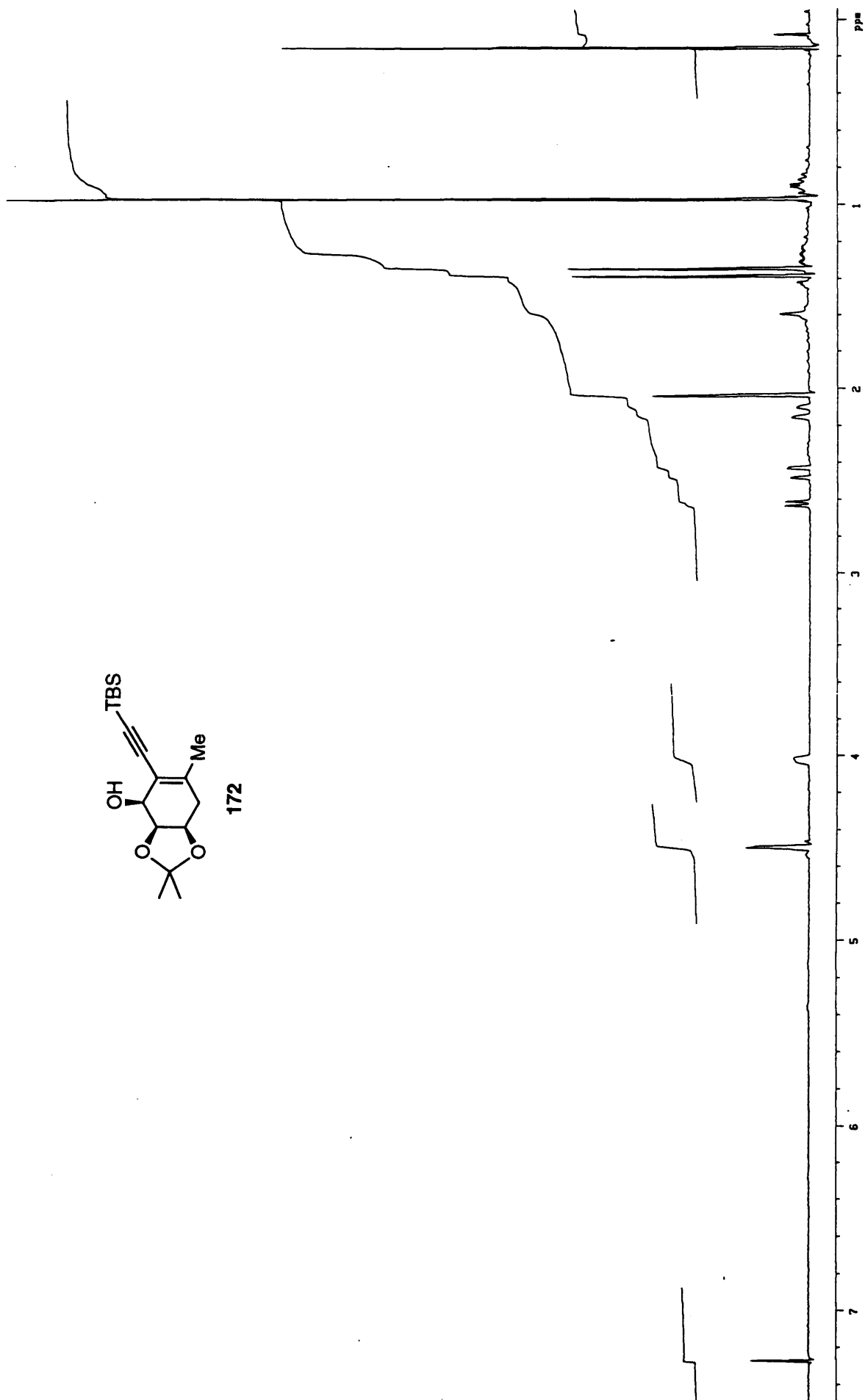
171

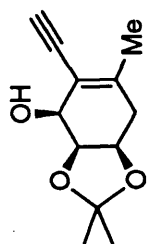






172





16a

